

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**GABATAX: Eine doppelblind-randomisierte
Studie zur Überprüfung der Wirkung von
Gabapentin auf Ataxien im Rahmen
degenerativer und entzündlicher
Erkrankungen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Linda Burmeister

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis.....	9
Abstract (Deutsch).....	10
Abstract (Englisch).....	12
Einleitung	13
Das Kleinhirn.....	13
Allgemeine und funktionelle Anatomie.....	13
Nicht-motorische Funktionen des Kleinhirns	15
Histologie.....	15
Purkinjellen und Physiologie des Kleinhirns	17
Die kranke Purkinjelle.....	17
Zerebelläre Ataxie	18
Definition und Folgen	18
Ätiologie	18
Zerebelläre Ataxie im Rahmen einer Multiplen Sklerose (MS)	19
Zerebelläre Ataxie im Rahmen einer spinozerebellären Ataxie (SCA).....	21
Quantifizierung zerebellärer Ataxie.....	24
Augenbewegungen oder „The Neurology Of Eye Movements“ (53)	25
Augenbewegungen allgemein.....	25
Das Sakkadensystem.....	27
Grundeigenschaften und Beschreibung von Sakkaden.....	32
Optimal-Control-Theory-Frameworks.....	34
Sakkaden und Bewegungen der Augenlider	34
Abweichungen der Grundeigenschaften	35
Okulomotorikstörungen bei spinozerebellären Ataxien	36
Okulomotorikstörungen bei Multipler Sklerose	39
Therapieoptionen der Ataxie	40
Überblick.....	40
Erforschte medikamentöse Therapieoptionen.....	40
Neurostimulation.....	43
Gentherapien.....	43

Beeinflussung der gemeinsamen Endstrecke.....	43
Gabapentin.....	44
Ein Calciumkanalblocker - die Lösung?.....	44
Entwicklung, Indikation und Dosierung.....	44
Pharmakokinetik.....	45
Wirkmechanismus.....	45
Nebenwirkungen.....	46
Studienlage zur Wirksamkeit von Gabapentin.....	46
Fragestellung und Hypothese.....	47
Methoden.....	48
Patient*innenkollektiv.....	48
Studiendesign.....	48
Studienmedikation.....	49
Ein- und Ausschlusskriterien.....	49
Einschlusskriterien.....	49
Ausschlusskriterien.....	49
Studienablauf.....	50
Erste Visite.....	50
Zweite Visite.....	51
Dritte Visite.....	51
Messungen.....	51
Okulomotorik.....	51
SARA.....	57
Statistische Berechnungen.....	57
Ergebnisse.....	58
Studienkollektiv.....	58
Degenerative Ataxien.....	58
Multiple Sklerose.....	60
Drop-outs.....	63
Degenerative Ataxien.....	63
Multiple Sklerose.....	64
Ergebnisse Degenerative Ataxien.....	65
Peak Velocity (Spitzengeschwindigkeit).....	65
Gain (relativer Amplitudenfehler).....	66
(absoluter).....	67

Amplitudenfehler	67
Saccadic Latency (sakkadische Latenz).....	67
Ergebnisse Multiple Sklerose	68
Peak Velocity (Spitzengeschwindigkeit)	68
Gain (relativer Amplitudenfehler)	69
(absoluter) Amplitudenfehler.....	70
Saccadic Latency (sakkadische Latenz).....	70
Einzelverläufe.....	72
Diskussion	75
Zusammenfassung der Ergebnisse.....	75
Kontrastierung der Studiengruppen (MS und DA).....	78
Einzelverläufe.....	78
Vergleiche mit anderen Studien	79
Die Substanz Gabapentin betreffend	79
Die Methodik der Sakkadenmessung als primären Endpunkt betreffend.....	82
Limitationen der Studie	84
Methodisch.....	84
Inhaltlich	88
Pathomechanismus der Nebenwirkungen.....	92
Schlussfolgerungen.....	94
Literatur.....	96
Eidesstattliche Versicherung.....	106
Lebenslauf.....	106
Danksagung.....	109

Abkürzungsverzeichnis

4-AP	4-Aminopyridin
Abb.	Abbildung
AF	Amplitudenfehler
AMPA	Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionsäure
APN	„acquired pendular nystagmus“ = erworbener Pendelnystagmus
ATTCT	Abfolge der Aminosäuren Adenin-Thymin-Thymin-Cytosin-Thymin
BARS	“brief ataxia rating scale”
BRN	Blickrichtungsnystagmus
BVL	„brain volume loss“ = Volumenverlust des Gehirns
Bzw.	beziehungsweise
CAG	Abfolge der Aminosäure Cytosin-Adenin-Guanin
cMRT	zerebrale Magnetresonanztomographie
CRF	„case report form“ = Protokollformular für jede/n Patient*in
CTG	Abfolge der Aminosäure Cytosin-Thymin -Guanin
DA	degenerative Ataxien
DCS	„transcranial direct current stimulation“
DRPLA	Dentatorubrale-Pallidolysiale Atrophie
EBN	exzitatorische Burst-Neuronen
ENG	Elektronystagmographie
GABA	„gamma-Aminobutyric acid“ = Gamma-Amino-Buttersäure
GAD	Glutamatdecarboxylase
GBP	Gabapentin
HSP	„heat shock protein“ = Hitzeschockprotein
IBN	inhibitorische Burst-Neuronen
ICARS	„international cooperative ataxia rating scale“
INO	Internukleäre Ophthalmoplegie
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall

LOCA	„late onset cerebellar ataxias“ = spät beginnende zerebelläre Ataxien
M	„musculus“ = Muskel
MLF	„medial longitudinal fasciculus“ = fasciculus longitudinalis medialis
MS	Multiple Sklerose
MSA-C	Multisystematrophie vom zerebellären Subtyp
MW	Mittelwert
N	„nervus“ = Nerv
Ncl.	„nucleus“ = Kerngebiet (von Neuronen)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNO	Neuritis nervi optici = Optikusneuritis
NRTP	„Nucleus Reticularis tegmenti pontis“
NW	Nebenwirkung
OCT	„ocular coherence tomography“ = okuläre Kohärenztomographie
OPN	Omnipause-Neuronen
P	Placebo
PPMS	primär progredient verlaufende MS
PPRF	Pontine paramediane Formatio reticularis
PSP	„pontine supranuclear palsy“ = progressive supranukleäre Blickparese
pV	„peak velocity“ = Peak-Velocity = Spitzengeschwindigkeit
riMLF	rostral-interstitieller Nucleus des MLF
RNA	„ribonucleic acid“ = Ribonukleinsäure
RRMS	„relapse remitting MS“ = schubförmig verlaufende MS
Sacc.Lat.	„saccadic latency“ = Saccadic Latency = sakkadische Latenz
SAOA	„sporadic adult onset ataxia“ = sporadische Ataxie des Erwachsenenalters
SARA	„Scale for the Assessment and Rating of Ataxia“ = klinischer Score zur Quantifizierung von Ataxie
SCA	„spinocerebellar ataxia“ = spinozerebelläre Ataxie
SCAFI	„spinocerebellar ataxia functional index“ = Ein funktioneller Score für die Bewertung spinozerebellärer Ataxien

sog.	sogenannte/r/s
SPECT	“single photon emission computed tomography” = spezielle Computertomographie zur Darstellung von Stoffwechselintensität
SPMS	sekundär progredient verlaufende MS
Tab.	Tabelle
TMS	transkranielle Magnetstimulation
UHDRS	„Unified Huntington Disease Rating Scale“
V	Verum
V1	Visite1
V2	Visite2
VEP	visuell evozierte Potenziale
VOR	vestibulo-okulärer Reflex
ZNS	zentrales Nervensystem
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Kleinhirns(3). Zu sehen ist die funktionelle Einteilung in Vestibulo-, Spino- und Zerebrozerebellum in Gegenüberstellung mit der anatomischen Einteilung in Vermis, Nodulus, Lobus flocculonodularis, Lobus anterior und posterior. Außerdem dargestellt sind die spinalen, vestibulären und pontinen Afferenzen sowie die Efferenzen.	13
Abbildung 2: Histologie der Kleinhirnrinde (9). Dargestellt sind die histologischen Schichten des Kleinhirns mit den afferenten Moos- und Kletterfasern in ihren mono- und polysynaptischen Verbindungen mit den efferenten Purkinjezellen.....	16
Abbildung 3: Histologischer Aufbau der Kleinhirnrinde (3). Dargestellt sind auch hier die histologischen Schichten des Kleinhirns, in denen sich die verschiedenen Zellkörper sowie Axone, Dendriten und Synapsen des Kleinhirns befinden.	16
Abbildung 4: "main neural structures for controlling saccades" aus Terao Y, Fukuda H, Hikosaka O. What do eye movements tell us about patients with neurological disorders? (55)	26
Abbildung 5: Sakkadenablauf	30
Abbildung 6: Studienablauf	50
Abbildung 7: OberConsulting JAZZ-novo-Multisensor®	52
Abbildung 8: Browserfenster des JAZZ-Manager®. Aktuell sichtbar die horizontalen Augenbewegungen und das Bildschirmsignal	53
Abbildung 9: Beispiel aus dem Sakkadenmanager, in dem oben wieder die horizontalen Augenbewegungen dargestellt sind. Automatische Erkennung und auch manuelles Markieren möglich.....	54
Abbildung 10: Dateien mit unmöglicher Auswertung, da die Sakkaden nicht sicher abgegrenzt werden können	55
Abbildung 11: Export der markierten Sakkaden in eine Textdatei	56
Abbildung 12: Auswertung der Sakkaden eines Visits pro Patient*in (in Excel)	56
Abbildung 13: Dropouts der Patient*innen mit degenerativen Ataxien	63
Abbildung 14: Dropouts der Patient*innen mit Multipler Sklerose	64
Abbildung 15: Vergleich (der Mittelwerte der) Peak Velocity in der Gruppe der degenerativen Ataxien, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95% KI). Signifikantes Ergebnis gekennzeichnet durch rote Klammer ($p=0,043$).....	66
Abbildung 16: Vergleich (der Mittelwerte) des Gain in der Gruppe der degenerativen Ataxien, aufgeteilt in Verum und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95% KI). Signifikante Ergebnisse gekennzeichnet durch geschwungene Klammern ($p=0,026$, $p=0,012$).....	66
Abbildung 17: Vergleich (der Mittelwerte) des Amplitudenfehlers in der Gruppe der degenerativen Ataxien, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95%). Signifikantes Ergebnis gekennzeichnet durch rote Klammer ($p=0,039$).....	67
Abbildung 18: Vergleich (der Mittelwerte) der sakkadischen Latenz in der Gruppe der degenerativen Ataxien, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95 KI).....	68

Abbildung 19: Vergleich (der Mittelwerte) der Peak-Velocity in der Gruppe der Multiplen Sklerose, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95% KI).	69
Abbildung 20: Vergleich (der Mittelwerte) des Gain in der Gruppe der Multiplen Sklerose, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95% KI).	69
Abbildung 21: Vergleich (der Mittelwerte) des Amplitudenfehlers in der Gruppe der Multiplen Sklerose, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95% KI).	70
Abbildung 22: Vergleich (der Mittelwerte) der sakkadischen Latenz in der Gruppe der Multiplen Sklerose, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95% KI).	71
Abbildung 23: Darstellung der Einzelverläufe aller Verumpatienten (für alle vier Sakkadenparameter). Blaue Punkte: Daten zum Zeitpunkt Visit1. Rote Punkte: Daten zum Zeitpunkt Visit2. Violette Kästchen: Patientin M013. Blaues Kästchen: Patientin D035. Die Sakkadische Latenz war für diese Patientin in Visit2 nicht ermittelbar aufgrund eines technischen Fehlers.	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kleinhirnanatomie, Funktion und Dysfunktion	14
Tabelle 2: Übersicht über die häufigsten SCA-Subtypen	24
Tabelle 3: Anatomie von Sakkaden (53).....	28
Tabelle 4: Läsionsorte pathologischer Sakkaden (53)	31
Tabelle 5: Defektsyndrome im Rahmen einer MS (69, 70)	39
Tabelle 6: Studienpopulation der Patient*innen mit degenerativen Ataxien. Alter angegeben in vollendeten Lebensjahren. Geschlecht m=männlich w= weiblich. Eingenommene Dosis in mg/d. Studie beendet J=ja N=nein. Randomisierung V=Verum P=Placebo.....	59
Tabelle 7: Studienpopulation der Pat. mit degenerativen Ataxien aufgeteilt nach Verum und Placebo. *=Mehrfachnennungen möglich. a=genannt wurden hier: Kopfschmerzen, trockener Mund, abdominelle/Magenschmerzen, Gesichtssödem.....	60
Tabelle 8: Studienpopulation der Patient*innen mit Multipler Sklerose. Alter angegeben in vollendeten Lebensjahren. Geschlecht m=männlich w= weiblich. Eingenommene Dosis in mg/d. Studie beendet J=ja N=nein. Randomisierung V=Verum P=Placebo.....	61
Tabelle 9: Studienpopulation der Patient*innen mit multipler Sklerose aufgeteilt nach Verum und Placebo. *=Mehrfachnennung möglich. a=genannt wurden hier: Beinschmerzen, Kopfschmerzen, erhöhter Speichelfluss, reduzierte Angst, Hypästhesie der Füße, erhöhte Libido, Jucken des Oberkörpers, Gewichtszunahme von 3kg, trockene Augen, trockener Mund, Steifheit Dig. 1-4, Insomnie	62
Tabelle 10: Patientin M013. Darstellung aller Sakkadenparameter und sonstiger Patienteneigenschaften.	73
Tabelle 11: Patientin D035. Darstellung aller Sakkadenparameter und sonstiger Patienteneigenschaften.	74

Abstract (Deutsch)

Eine Ataxie hat einen hohen funktionellen Anteil an der Behinderung von Patient*innen. Bisher existiert keine kausale Therapie. Da Ataxien aus unterschiedlichen Erkrankungen resultieren, ist es sinnvoll, sich therapeutisch auf die gemeinsame pathophysiologische Endstrecke zu konzentrieren. Viele medikamentöse Therapieoptionen wurden bisher untersucht, meist jedoch in methodisch unzureichender Weise.

Der Wirkmechanismus von Gabapentin ist nicht vollständig geklärt, angenommen wird eine Wirkung auf den Calcium-Haushalt über die Bindung am Alpha-2-Delta-Liganden eines spannungsabhängigen Calciumkanals. Im klinischen Einsatz der Ataxiesprechstunde konnten positive Erfahrungen mit dem Off-Label-Gebrauch gesammelt werden.

GABATAX untersuchte die Wirkung von Gabapentin auf die Kleinhirnfunktion in einer prospektiven, doppelblind-randomisierten, placebo-kontrollierten Studie bei jeweils 36 Patient*innen mit degenerativen Ataxien (DA) oder Multipler Sklerose (MS). [EudraCT 2008-005167-33]. Vor Beginn der Therapie und nach sieben Wochen wurden okulomotorische Parameter mittels Infrarot-Sakkadometrie erhoben - Spitzengeschwindigkeit, absoluter/relativer Amplitudenfehler sowie sakkadische Latenz - während die Patient*innen visuell geleitete horizontale Sakkaden von 5-15° ausführten. In einer zweiten Monographie wird ein gleichzeitig erhobener klinischer Score ausgewertet (1). Die statistische Auswertung fand als Per-Protokoll-Analyse statt, für die 26/15 (DA/MS) Patient*innen eingeschlossen werden konnten.

In der DA-Gruppe konnte durch Verum eine signifikante Verlangsamung der Spitzengeschwindigkeit von Visite1 zu Visite2 gezeigt werden (318,5-349,7°/s (KI95% V1) vs. 268,4-328,7°/s (KI95% V2), $p=0,043^t$, $n=11$). In der gleichen Patient*innengruppe stieg der absolute Amplitudenfehler (1,24-1,66° (KI95% V1) vs. 1,44-2,11° (KI95% V2), $p=0,039^t$, $n=9$). Ebenfalls in der DA-Gruppe nahm der Sakkaden-Gain von Visite1 zu Visite2 in der Placebogruppe zu (0,94-1,05 (KI95% V1) vs. 1,00-1,14 (KI95% V2), $p=0,026^t$, $n=12$). In der MS-Gruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung.

Berichtete Nebenwirkungen waren in der MS-Gruppe häufiger, in absteigender Reihenfolge handelte es sich dabei um Schwindel/Benommenheit, Müdigkeit, gastrointestinale Nebenwirkungen und Ataxiezunahme. Lediglich letzteres kam bei den DA-Patient*innen häufiger vor.

Die von uns beobachtete Verlangsamung und steigende Ungenauigkeit sprechen gegen eine Verbesserung der Kleinhirnfunktion durch Gabapentin. Sie sind wahrscheinlich Folge einer unspezifischen Sedierung des zentralen Nervensystems. Die Veränderung des Gains ist vermutlich auf einen Lerneffekt zurückzuführen.

Die Interpretation der Daten ist dadurch erschwert, dass der Wirkmechanismus von Gabapentin bisher nicht ausreichend geklärt ist. Außerdem handelt es sich um ein heterogenes Studienkollektiv, was Rückschlüsse auf pathophysiologischer Ebene zusätzlich erschwert.

Methodische Einschränkungen ergeben sich insbesondere aus dem Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe, um Referenzen für die okulomotorischen Messungen zu generieren und der geringen Fallzahl.

In zukünftigen Studien wäre ein größeres Patient*innenkollektiv sinnvoll, um aussagekräftige Subgruppenanalysen zu erlauben. Dabei sollte auf die verschiedenen Grunderkrankungen

eingegangen werden und auch auf den klinischen Status. Ein längerfristiges Follow-up wäre außerdem wünschenswert.

Abstract (English)

Ataxia accounts for a great part of disability in patients. Up to now, there is no causal therapy. Its aetiology includes a wide spectrum of diseases. Hence it is reasonable to focus therapeutic attempts on the common final path. Manifold substances have been examined without creating robust evidence.

To date, the mode of action of Gabapentin has not been clarified completely. One presumes an impact on the calcium balance in Purkinje cells via binding to the Alpha-2-Delta-ligand of voltage gated calcium channels. Off-label use in our ataxia outpatient clinic has grown positive clinical evidence.

GABATAX study investigated the effect of gabapentin on patients with degenerative ataxias or multiple sclerosis (each 36) in a double-blind, placebo-controlled, prospective design. Data has been collected by infrared oculography during a visually guided saccade task of 5° to 15° horizontal saccades before and after seven weeks of treatment. Statistical analysis has been followed as per-protocol analysis, into which 26/15 (DA/MS) patients could be included.

Only the group of degenerative ataxias showed significant changes: peak velocity diminished from visit1 to visit2 in verum group (318,5-349,7°/s (KI95% V1) vs. 268,4-328,7°/s (KI95% V2), $p=0,043^t$, $n=11$). The same group showed an increased dysmetria (1,24-1,66° (KI95% V1) vs. 1,44-2,11° (KI95% V2), $p=0,039^t$, $n=9$). Also in the DA group, saccadic gain increased from visit1 to visit2 when receiving placebo (0,94-1,05 (KI95% V1) vs. 1,00-1,14 (KI95% V2), $p=0,026^t$, $n=12$).

Adverse effects have been reported more often by patients with MS. In descending order, those were vertigo/dizziness, tiredness, gastrointestinal adverse effects, increase of ataxia. The least was the only one more frequent in patients with DA.

The slowing of peak velocity and the increase of dysmetria shown by us contradict improved cerebellar function and probably result from unspecific sedation of the central nervous system. The change of saccadic gain may be due to a learning effect.

Interpretation of the established data is complicated by two major facts: The unsettled mechanisms of action of gabapentin and the heterogeneity of patients, which complicates pathophysiologic conclusions.

Methodical limitations of our study arise mainly from a missing healthy control group to establish oculomotoric references and the small sample size that resulted from unforeseen dropouts.

In future studies, a greater number of patients should be included, turning analysis of subgroups meaningful. One should address the different subtypes of disease as well as the clinical state of each patient. A longer follow-up is desirable as well.

Einleitung

Das Kleinhirn

Allgemeine und funktionelle Anatomie

Makroskopisch-anatomisch setzt sich das Kleinhirn aus zwei Hemisphären und dem medial gelegenen Kleinhirnwurm zusammen. Es ist über drei Kleinhirnstiele mit dem Hirnstamm verbunden. Phylogenetisch haben diese Teile unterschiedliche Ursprünge, analog zum Großhirn haben vor allem die Hemisphären im Verlauf der Entwicklung stark an Volumen zugenommen gegenüber älteren Hirnanteilen. Funktionell kann man das Kleinhirn in Vestibulo-, Spino- und Zerebro-Zerebellum unterteilen (s. Tabelle 1). Das Kleinhirn hat spinale und kortikale Verbindungen (Afferenzen und Efferenzen) sowie Verbindungen in den Hirnstamm. Es ist für den präzisen, zeitlich-räumlichen Einsatz von Muskeln zuständig und koordiniert so Ziel- und Stützmotorik. In neuerer Zeit verdichten sich die Hinweise darauf, dass das Kleinhirn außerdem eine Rolle in der Kognition einnimmt.

Mikroskopisch-anatomisch (histologisch) unterscheidet man die außen gelegene Rinde (Kortex) und das darunter gelegene Mark, welches verschiedene Kerngebiete beherbergt: die nucleus fastigii, interpositus und dentatus. In der Kleinhirnrinde und in den -kernen sind die Regionen des Körpers in Form mehrerer Homunculi organisiert. Die Efferenzen - in Form der Purkinjezellen - sind in der Rinde angesiedelt und hemmen die Kleinhirn-Kern-Neurone, welche das Kleinhirn als exzitatorische Efferenzen verlassen (2).

Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Grafik in der Online-Version nicht dargestellt werden.

Abbildung 1: Anatomie des Kleinhirns(3). Zu sehen ist die funktionelle Einteilung in Vestibulo-, Spino- und Zerebrozerebellum in Gegenüberstellung mit der anatomischen Einteilung in Vermis, Nodus, Lobus flocculonodularis, Lobus anterior und posterior. Außerdem dargestellt sind die spinalen, vestibulären und pontinen Afferenzen sowie die Efferenzen. [entnommen aus: Pape H-C, Kurtz A, Silberagl S, Klinke R,

Hrsg. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019. Mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags]

In der folgenden Tabelle (Tabelle 1) sind die funktionellen und phylogenetischen Anteile des Kleinhirns sowie ihre Funktionen und Folgen im Falle von Läsionen dargestellt (4).

Funktionelle Einteilung (phylogenetische Einteilung)	Hauptverbindung zu	Anatomische (makroskopische) Einteilung	Physiologische Funktion	Störungen führen zu
Vestibulo-Zerebellum (Archi-Zerebellum)	Vestibulariskerne	Lobus flocculonodularis	Hier findet die Kontrolle des Vestibulo-okulären Reflexes (VOR) statt. Reguliert werden außerdem Kopf- und Halsstellung und das Körpergleichgewicht.	Astasie, Abasie, Rumpfataxie, sakkadierte Blickfolge, square-wave-jerks, VOR-Suppressionsstörungen, periodisch-alternierenden Nystagmus, komplexe Nystagmen wie ocular flutter oder Opsoclonus.
Spino-Zerebellum (Archi-/Paleo-Zerebellum)	Spinalmark	Vermis anterior	Hier liegt die Kontrolle der Stützmotorik über axiale und proximale Muskelgruppen.	Stand- und Gangataxie (Stand deutlich mehr betroffen)
Spino-Zerebellum (Paleo-Zerebellum)	Spinalmark	Pars intermedia	Hier liegt die Kontrolle distaler Muskeln, die Regelung der Zielmotorik und Kurskorrektur.	Extremitätenataxie, Asynergie, Dysarthrie, Gang- und Standataxie (Gang deutlich mehr betroffen).
Zerebro-Zerebellum (Neo-Zerebellum)	Großhirn (Kortex)	Laterale Hemisphären, Neo-Zerebellum	Hier finden sich die Korrelate für motorische Programme und Timing, sowie Zielmotorik und Ballistik.	Zielmotorik eingeschränkt. Dies führt zu Extremitätenataxie, Dysdiadochokinese, Dysmetrie, Asynergie, Intentionstremor, die Abstimmung besonders von Mehrgelenkbewegungen ist gestört. Auch aus Störungen dieser Region resultieren das Rebound-Phänomen, Hypotonie und –reflexie der Muskulatur und bei paravermalen Läsionen eine skandierende, dysarthrophone Sprache.

Tabelle 1: Kleinhirnanatomie, Funktion und Dysfunktion [in Anlehnung an: Bähr M, Frotscher M, Duus P. Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Funktion, Klinik. 9., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009.]

Nicht-motorische Funktionen des Kleinhirns

Bereits seit dem Ende der 1990er Jahre wird das Kleinhirn nicht nur in seiner Rolle für die motorische Kontrolle, sondern auch in Bezug auf seine nicht-motorischen Aufgaben näher untersucht. Es gilt inzwischen als erwiesen, dass es auch in letzterem Bereich eine bedeutende Rolle spielt (5–7).

J. Schmahmann gilt einerseits als Initiator dieses Forschungsfeldes und hat andererseits bis heute bedeutende Arbeit auf dem Gebiet geleistet (6). Das meiste Wissen über nicht-motorische Funktionen des Kleinhirns stammt aus Studien zur Neuroanatomie und Neuroradiologie, in denen eine Aktivierung des Kleinhirns bei nicht-motorischen Aufgaben auffiel, sowie in letzter Zeit zunehmend aus der Neuropsychologie und Hirnstimulation (7). Inzwischen kann man die kognitiven Funktionen des Kleinhirns dem posterioren Vermis/Lobus zuordnen. Schäden in dieser Region – etwa durch einen Schlaganfall oder eine SCA resultieren im sogenannten „cerebellar cognitive affective syndrome“ (dem zerebellären kognitiv-affektiven Syndrom, auch als Schmahman-Syndrom bezeichnet), infolge dessen es zu Defiziten in exekutiven Funktionen, räumlich-visueller Verarbeitung, linguistischen Fähigkeiten und Affektregulation kommt (6, 7). Typischerweise zeigen die Patienten einen reduzierten emotionalen Ausdruck, einen insgesamt abgeflachten Affekt und teilweise enthemmtes, kindliches Verhalten (7). Affektkontrollstörungen können sich dabei im Rahmen von Autismus- oder Schizophrenie-Spektrum-Störungen manifestieren sowie in Schwierigkeiten der Emotionskontrolle, der Aufmerksamkeit und in sozialen Fähigkeiten (6, 7).

Deshalb wird dieser Teil des Kleinhirns auch als sein limbischer Anteil bezeichnet. Eine Aktivierung posteriorer Hemisphären konnte außerdem nachgewiesen werden während Aufgaben, die soziale Interaktion forderten. Die genaue Funktionsweise des Kleinhirns ist dabei noch spekulativ. Es wird davon ausgegangen, dass das Kleinhirn nicht nur motorische Prozesse vereinfacht, indem es im Sinne einer Lernfunktion ihre Ausübung „professionalisiert“, sodass weniger Aufmerksamkeit und Konzentration zur Ausführung notwendig sind (5). Eine gängige Theorie hypothetisiert den Mechanismus dabei als analog zur motorischen Kontrolle im Rahmen von sogenannter Forward-Kontrolle (7).

Histologie

60-80% aller Neuronen des ZNS befinden sich im Kleinhirn (8). Der zerebelläre Kortex ist in drei Schichten gegliedert. Ganz außen befindet sich die Molekularschicht (Stratum moleculare). Sie enthält Interneurone und Dendriten sowohl der Purkinjezellen als auch der Parallelfasern. In der darunter liegenden Purkinjezellschicht (Stratum ganglionare) befinden sich die Purkinjezellkörper, deren Dendriten wie oben erwähnt in die Molekularschicht reichen und deren Axone als Efferenzen durch die weiße Substanz ziehen. Die innenliegende Körnerschicht (Stratum granulosum) enthält die Körnerzellen als Ursprung der Parallelfasern (2). Das Kleinhirnmark besteht aus der weißen Substanz, in die die Kleinhirnkerne eingelagert sind.

Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Grafik in der Online-Version nicht dargestellt werden.

Abbildung 2: Histologie der Kleinhirnrinde (3). Dargestellt sind die histologischen Schichten des Kleinhirns mit den afferenten Moos- und Kletterfasern in ihren mono- und polysynaptischen Verbindungen mit den efferenten Purkinjezellen. [entnommen aus: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Klinke R, Hrsg. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019. Mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags]

Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Grafik in der Online-Version nicht dargestellt werden.

Abbildung 3: Histologischer Aufbau der Kleinhirnrinde (3). Dargestellt sind auch hier die histologischen Schichten des Kleinhirns, in denen sich die verschiedenen Zellkörper sowie Axone, Dendriten und

Synapsen des Kleinhirns befinden. [entnommen aus: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker R, Hrsg. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019. Mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags]

Purkinjezellen und Physiologie des Kleinhirns

Verschiedene Afferenzen aus der Großhirnrinde und der Peripherie gelangen über Hirnstammkerne und das Rückenmark (spinozerebelläre Trakte) zu den Körnerzellen und aktivieren sie. Über die Axone der Körnerzellen, die sogenannten Parallelfasern (siehe Abbildung oben), gelangt die Erregung zu den Purkinjezellen. Dies ist der erste mögliche Weg der Erregung einer Purkinjezelle. Ein weiterer besteht in den Synapsen zwischen Kletterfaser und Purkinjezelle (9). Über diese Synapsen werden somatosensorische, visuelle und kortikale Informationen vermittelt. Die Kletterfasern entspringen einem Kernkomplex im Hirnstamm unterhalb der Olive (unterer Olivenkern). Während eine einzige Kletterfaser weit über 200 Synapsen mit ein- und dergleichen Purkinjezelle hat, hat eine Parallelfaser jeweils nur eine gemeinsame Synapse (4).

Purkinjezellen sind der einzige Output des Kleinhirnkortex zu den Kleinhirnkernen (9). Ihr inhibitorischer Einfluss auf die Kerngebiete wird über den Transmitter GABA vermittelt; so hemmen sie deren tonisch-entladende Aktivität (2). GABA ist insgesamt der wichtigste, inhibitorische Neurotransmitter im ZNS (10).

Purkinjezellen haben schrittmacherartige Eigenschaften. P/Q-spannungsabhängige Calciumkanäle tragen zu dieser spontanen Schrittmachertätigkeit bei. Bei bestimmten Mutationen –zum Beispiel im Rahmen spinozerebellärer Ataxien und episodischer Ataxien– kommt es zu reduzierter Schrittmachertätigkeit und in deren Folge zu Ataxie (11).

Auch ohne den Input von anderen Neuronen feuern Purkinjezellen mit einer Frequenz um 40Hz. Am Anfang der Depolarisation stehen dabei Natriumkanäle, über die Natrium in die Zelle gelangt – das Membranpotenzial wird durch die positiven Ionen weniger negativ. Hierdurch werden die spannungsabhängigen Calciumkanäle aktiviert, welche Calcium in die Zelle lassen – die Zelle depolarisiert zunehmend. Die Calciumkanäle sind mit Kaliumkanälen gekoppelt und sorgen dafür, dass Kalium am Ende aus der Zelle herausgelangt, was der Repolarisation entspricht (12).

Die kranke Purkinjezelle

Wenn die Purkinjezellen im Rahmen zerebellärer Ataxien erkranken, werden ihre Funktionen gestört: es kann keine durchgehend regelmäßige Schrittmacheraktivität (sog. repetitives Spiking) mehr nachgewiesen werden. Das depolarisierende Membranpotenzial liegt höher (positiver) als normal. Die Amplitude der nachgehenden Hyperpolarisation ist reduziert, die Erregbarkeit der Dendriten hingegen erhöht. Die Expression und Funktion bestimmter Kaliumkanäle ist vermindert (13). Degenerativ veränderte Purkinjezellen sind der Hauptbefund von Autopsien an Patient*innen mit degenerativen Ataxien (DA) (13).

Zerebelläre Ataxie

Definition und Folgen

Zerebelläre Ataxie ist definiert durch Koordinationsstörungen der gesamten Willkürmuskulatur des Körpers aufgrund einer Pathologie im Bereich des Kleinhirns. Die Koordinationsstörung ist meist Folge von Asynergie und Dysmetrie – Agonisten und Antagonisten können nicht aufeinander abgestimmt agieren und so kommt es zu über- oder unterschießenden Bewegungen, die ihr Ziel verfehlen (7). Dabei sind nicht nur Extremitäten betroffen. Es kommt infolge der Ataxie auch zu einer Dysarthrie, zu Stand-, Gang- und Rumpfataxie, Intentionstremor und Störungen der Okulomotorik (8, 14). Von der zerebellären Ataxie abzugrenzen sind Ataxien anderer Ätiologie wie die spinale Ataxie.

Aufgrund der vielen betroffenen Funktionssysteme (Sprechen, Benutzung der Arme und Beine, Stand und Gang) sind die Folgen für den Erkrankten weitreichend. Sie reichen von einer leichten Gang- und Standunsicherheit bis zur Rollstuhlpflichtigkeit, von einer undeutlichen Aussprache bis zur fast unverständlichen Dysarthrie. Unkoordinierte Bewegungen der Hände und Arme erschweren die Ausführung alltäglicher Verrichtungen weiter, indem zum Beispiel Körperpflege oder das selbstständige Essen unmöglich gemacht werden. In schweren Fällen führen ataktische Störungen zu akzidentellen Selbstverletzungen. Eine zerebelläre Ataxie hat oft einen hohen Anteil am Ausmaß der Behinderung einer Patientin oder eines Patienten (15, 16).

Ätiologie

Die Ursachen für eine zerebelläre Ataxie sind vielfältig.

Erworbene Ataxien: Sie können durch infektiöse Erkrankungen ausgelöst werden wie das Varizella-Zoster-Virus oder Prionen sowie durch autoimmune Prozesse wie das Miller-Fisher-Syndrom, Enzephalitiden (z.B. durch Glutamatdecarboxylase (GAD)-Antikörper), paraneoplastisch oder im Rahmen einer MS, welche insgesamt die häufigste immun-vermittelte Ursache darstellt. Traumatisch können Ataxien durch ein Schädel-Hirn-Trauma entstehen, durch vaskuläre Ereignisse kann es zu Ischämien oder intrazerebralen Blutungen kommen. Letztendlich ist auch eine metabolische Schädigung über eine Hypovitaminose möglich, eine Hypothyreose oder im Rahmen von toxischen Schädigungen durch beispielsweise Alkohol oder Phenytoin. Für unsere Studie entscheidend ist in diesem Kontext nur die Ataxie im Rahmen einer MS.

Davon zu unterscheiden sind die primär degenerativen Erkrankungen, welche definiert sind als progressive Ataxien, die entweder sporadisch oder hereditär auftreten (17): Zu den sporadischen Erkrankungen gehören die Multisystematrophie vom zerebellären Subtyp (MSA-C), und die sporadische Ataxie des Erwachsenenalters (SAOA).

Hereditäre Ataxien treten autosomal-rezessiv-, autosomal-dominant- oder x-chromosomal-vererbt auf. Zu ihnen gehören auch die im Weiteren erwähnten, spinocerebellären Ataxien.

Zerebelläre Ataxie im Rahmen einer Multiplen Sklerose (MS)

Die Multiple Sklerose zeichnet sich durch den äußerst variablen intra- und interindividuellen Krankheitsverlauf aus. Mit einer Inzidenz von 3-5/100.000 Einwohner ist sie die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Weltweit sind etwa 2,5 Millionen Menschen von der Erkrankung betroffen (18, 19). In Deutschland sind es schätzungsweise 120 000 (20).

Unterschieden werden verschiedene Verlaufsformen: 85-90% der Betroffenen haben initial einen schubförmigen Verlauf (auch als „relapse remitting MS“ oder RRMS bezeichnet), davon konvertieren ca. 65% in einen sekundär-progredienten Verlauf (SPMS). Einen primär-progredienten Verlauf (PPMS) weisen 10-15% der Patienten auf (18, 20). Die Verlaufsformen unterscheiden sich auch in der Frauenwendigkeit: während bei der RRMS die Frauen deutlich überwiegen mit einem Verhältnis von etwa 3:1, ist es bei der PPMS ausgewogen 1:1 (18, 20, 21).

Das Überwiegen der Frauen scheint dabei auf einer komplexen Grundlage aus Genetik, Epigenetik und Sexualhormonen zu basieren. Interessant ist, dass der Unterschied in der Inzidenz und Prävalenz zwischen den Geschlechtern in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zunahm und nun seit etwa 2000 stabil zu sein scheint (21). Aber nicht nur ein häufigeres Vorkommen kann bei den Frauen festgestellt werden, sondern auch eine 18% höhere Schubrate, also erhöhte Entzündungsaktivität (21). Hingegen scheint der neurodegenerative Anteil der Erkrankung (siehe weiter unten) bei Männern betont. Sie sind im Krankheitsverlauf früher eingeschränkt und konvertieren auch schneller von einer RRMS zu einer SPMS. Atrophie und kognitive Dysfunktionen setzen früher ein (21).

MS ist die nicht-traumatische Hauptursache für eine Behinderung im jungen Erwachsenenalter (20–22).

Die Ätiologie gilt immer noch als nicht vollständig geklärt; der krankheitsverursachende Mechanismus scheint im Wesentlichen autoimmun, auch wenn eine multifaktorielle Genese inzwischen als erwiesen gilt und kein direkter Auslöser identifiziert werden konnte (18). Als pathognomonisch gelten die sog. Plaques, welche bildgebend identifiziert werden können und klinisch entsprechend ihrer Lokalisation zu Symptomen führen. Die Gewebeschäden des ZNS resultieren aus einem komplexen Zusammenspiel von Neuronen, Glia (myelinproduzierende Oligodendrozyten genauso wie Mikroglia und Astrozyten) und dem Immunsystem. Inflammatorische Demyelinisierung steht neben axonal-degenerierenden Prozessen mit dem Resultat der o.g Plaques (20).

Histopathologisch kommt es zu multiplen, z.T. großflächigen, örtlich und zeitlich disseminierten Entmarkungsherden im zentralen Nervensystem (ZNS). Prädilektionsstellen liegen dabei im nervus (n.) opticus, Hirnstamm, Kleinhirn, Frontallappen, Zervikalmark, den Hintersträngen und periventrikulär. Dem disseminierten Gehirnbefall entsprechend ist auch klinisch eine Vielzahl von Symptomen möglich (23). Die Läsionen sind vorwiegend in der subkortikalen weißen Substanz lokalisiert und entwickeln sich über Monate hinweg (18). Die Perspektive einer solche Plaque im Langzeitverlauf wird dadurch bestimmt, ob die Entzündungsaktivität zum Erliegen kommt oder nicht. Demyelinisierungen gibt es jedoch auch in der grauen Substanz, sie scheinen weniger inflammatorisch bedingt zu sein als ihre Äquivalente der weißen Substanz. Darüber hinaus sind Veränderungen auch subpial nachweisbar, wo sie zum Teil ausgedehnt vorliegen. Spinale Plaques sind für den funktionellen Status der Patienten besonders relevant, da sie häufig körperliche Behinderungen bedingen (18). Eine weitere pathognomonische Lokalisation sind die nervi optici. Obwohl die Ganglion-Zellschicht nicht myelinisiert ist, konnte eine Ausdünnung hier und unter

den retinalen Nervenzellen nachgewiesen werden (18, 19, 24, 25). Pawlitzki et al. untersuchten das gesamte visuelle System, indem sie MRT, visuell evozierte Potenziale (VEP) und optische Kohärenz-Tomographie (OCT) kombinierten. Sie zeigten, dass es infolge der Demyelinisierung des Sehnervs zu einer retrograden (Auge) und zu einer anterograden transsynaptischen Degeneration (Sehstrahlung) kommt (24).

Auf Seiten des Immunsystems sind T-Zellen genauso wie B-Zellen, Antikörper und auch Bestandteile des angeborenen/unspezifischen Immunsystems an der Erkrankungsaktivität beteiligt (18, 19, 26). Zur Nachweisbarkeit von oligoklonalen Banden kommt es durch die klonale Expansion der immunglobulin-ausschüttenden B-Zellen. Die Banden gelten als ZNS-spezifisch aber nicht krankheits-spezifisch (18). Eine Störung der Blut-Hirn-Schranke ist ein wichtiger Schritt in der Entwicklung der Immunreaktion, abnormale Vasopermeabilität konnte in Tiermodellen als Vorläufer der Demyelinisierung bewiesen werden (19).

Degenerative Prozesse liegen als Folge der Inflammation und darüber hinaus vermutlich auch als eigener Pathomechanismus vor (20, 27). Uher und Kolleg*innen wiesen eine Assoziation von Ausmaß der Degeneration (BVL=„brain volume loss“) und klinischem Progress nach. Insgesamt schien das Voranschreiten konstant während der beobachteten Erkrankungsdauer (27).

Neben der immunologischen gibt es auch eine genetische Komponente, erstgradig Verwandte haben ein deutlich höheres Risiko, an MS zu erkranken. Ein leicht erhöhtes Risiko kann man auch noch bei zweit- und drittgradig Verwandten nachweisen (20). Es wurden inzwischen über 200 Gene identifiziert, die das Risiko erhöhen, an MS zu erkranken (18). Darüber hinaus ist wie für andere Autoimmunerkrankungen auch für die MS ein geografisches Gefälle nachgewiesen: in weiter vom Äquator entfernten Ländern ist die Prävalenz deutlich höher (18). Vitamin D wird eine eigene Rolle für Erkrankungsrisiko und -verlauf zugeschrieben (19, 28). Seine Rolle scheint dabei abhängig zu sein von der Ethnie, dem Geschlecht, der Ernährung und auch Vitamin-D-Rezeptor-Polymorphismen. Ein hoher Vitamin D-Spiegel wirkt vermutlich prophylaktisch und therapeutisch zugleich (19). Die Studienlage diesbezüglich ist jedoch inkonsistent. Als weitere Risikofaktoren gelten Übergewicht, Nikotinkonsum und eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (18, 28).

Als typische Frühsymptome der MS gelten Sensibilitätsstörungen, Retrobulbärneuritis und Fatigue. Weitere typische Symptome sind: motorische Störungen (Paresen), Augenmuskelparesen, neurogene Blasenstörungen, kognitive Störungen (23, 29). In einer Studie von Swingler wurde die Inzidenz von verschiedenen Symptomgruppen bei 331 MS-Patient*innen erhoben. 82 % der Patient*innen waren im Verlauf von Ataxie betroffen, bei 58 % persistierte diese. Neben der Ataxie spielten visuelle Symptome wie Diplopie (51 %), Dysarthrie (37 %) und Schwindel (36 %) eine große Rolle (30). Von Bismarck und Kolleg*innen fanden in einer großen Kohorte von Patient*innen in frühem Krankheitsstadium in 19% Hirnstammsymptome und in 10% zerebelläre Symptome (29). Insgesamt waren 74% der Patienten monosymptomatisch, während 26% polysymptomatisch waren.

Leibowitz und Alter beschreiben zerebellär-vestibuläre Symptome als die häufigsten Symptome einer von ihnen als „maligne MS“ bezeichneten Verlaufsform (31). Patient*innen mit zerebellären Zeichen haben demzufolge die kürzeste Lebenserwartung. J. Derwenskus und Kolleg*innen wiesen nach, dass eine Beeinträchtigung der Augenbewegungen zur Zunahme der Behinderung und damit Verschlechterung der Prognose führt (32).

Da der Erkrankungsgipfel mit 30 Jahren in der ersten Hälfte des Erwerbs- und Lebensalters liegt, ergibt sich klinisch eine deutliche Relevanz für Alltagskompetenz, Lebensqualität und Erwerbsfähigkeit.

Mit immunmodulatorischen und -supprimierenden Präparaten stehen bei der MS zwar krankheitsmodifizierende, aber keine kurativen Behandlungsansätze zur Verfügung. Ob immunmodulatorische Medikamente den klinischen Progress letztendlich verlangsamen, ist immer noch Gegenstand kontroverser Diskussionen (18). Ein neuerer Behandlungstrend geht zu dem klar definierten Behandlungsziel, jegliche Krankheitsaktivität zu unterdrücken. Ob dies überhaupt erreichbar ist, ist zweifelhaft (18). Verschiedene Medikamentenklassen sind aktuell zur Behandlung der RRMS zugelassen: mehrere Interferon-Beta-Präparate, Glatirameracetat, die monoklonalen Antikörper Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab (als einziges auch für einen progredienten Verlauf zugelassen), außerdem Mitoxantron, Cladribin, Siponimod, Fingolimod, Dimethylfumarat und Teriflunomid (33). Zu einem gewissen Grad reduzieren die Medikamente die Wahrscheinlichkeit des Auftretens neuer Läsionen und somit das Auftreten klinischer Schübe und eine Zunahme der Behinderung (18). Kleinere Studien widmen sich den Therapieoptionen einer Immunoablation mit autologer Stammzelltransplantation oder endogener Myelinisierung, bisher ohne belastbare Datenlage.

Eine symptomatische Therapie der eventuell auftretenden Ataxie gibt es nicht (34), selbst wenn seit einigen Jahren Fampridin zur Verfügung steht, dessen Indikation die Behandlung erwachsener MS-Patient*innen mit Gehbehinderung ist. Es handelt sich um eine retardierte Formulierung von 4-Aminopyridin. In den Zulassungsstudien wurde die Wirkung auf Gehgeschwindigkeit und Muskelkraft sowie -tonus untersucht (35).

Zerebelläre Ataxie im Rahmen einer spinocerebellären Ataxie (SCA)

Neben der häufigen MS gibt es eine Reihe an weitaus selteneren Erkrankungen, welche zu einer zerebellären Degeneration und somit zu einer Ataxie als Hauptsymptom führen. Dazu gehören die Spinocerebellären Ataxien, welche autosomal-dominant vererbt werden und mit einer Prävalenz von 1-3/100.000 in Europa vorkommen (36). Die meisten dieser Erkrankungen sind durch einen pathologischen Repeat von Nukleotiden gekennzeichnet. Bei allen SCAs korreliert die Länge der Repeats intensiv mit dem Alter bei Onset der Erkrankung. Meistens handelt es sich um Cytosin-Adenin-Guanin (CAG)-Repeats, es kommen jedoch auch Cytosin-Thymin-Guanin (CTG)-Repeats und Adenin-Thymin-Thymin-Cytosin-Thymin (ATTCT)-Repeats vor (37). Neben den Polyglutaminexpansionen gibt es auch nicht-kodierende Nukleotidexpansionen, Punktmutationen, Frameshift-Mutationen, Deletionen und Duplikationen als Ursache (38, 39).

Klinisch werden die Erkrankungen definiert durch ein langsam-progressives, zerebelläres Syndrom mit unterschiedlichen Kombinationen an Okulomotorikstörungen, Dysarthrie, Dysmetrie und ataktischem Gang. Meist sind extrazerebelläre Symptome assoziiert. Die frühere - erste - Einteilung nach Harding beruhte einerseits auf dem Erbgang (autosomal-dominant) und andererseits auf den betroffenen Systemen (Kleinhirn, Myelon, Hirnstamm, Retina) (40). Durch die Verfügbarkeit von genetischer Testung beruht die aktuelle Klassifikation der SCAs auf einer genetischen Beschreibung der Subtypen (36), wobei stets das Gen benannt wird, auf dem sich der pathologische Trinukleotid-Repeat befindetet (41, 42). Durch genetische Testungen können etwa 65-70% der Ataxien den heute bekannten Subtypen zugeordnet werden.

Die regionale Verteilung der SCA-Typen ist unterschiedlich, beispielsweise sind die häufigsten Typen in Deutschland die SCA 1,2,3 und 6. Die Subtypen lassen sich durch den genetischen Locus des Trinukleotid-Repeat und teilweise durch die assoziierten Symptome bzw. den Krankheitsverlauf unterscheiden (s. Tabelle 2). Es gibt beispielsweise eine Tendenz zu schnellerer Krankheitsentwicklung bei SCA 1 und einer langsameren Entwicklung bei SCA 6 (43). Klinisch

überlappen sich die Symptome jedoch stark, z.B. können die typischerweise stark verlangsamten Augenbewegungen der SCA2 auch bei einer SCA1 vorkommen. Alle beschriebenen Subtypen weisen Antizipation auf. Antizipation bedeutet, dass die jeweils nächste Generation, welche die Mutation geerbt hat, eine frühere Manifestation oder einen höheren Schweregrad aufweist, da sich die Repeat-Längen vergrößern.

In dem Bestreben, eine Brücke zwischen Pathophysiologie und Klinik zu schlagen, hat es im Laufe der Zeit den Versuch gegeben, die Erkrankungen radiologisch zu klassifizieren. So kam es zu einer weiteren, bildmorphologischen Einteilung: Es lassen sich die SCA-Subgruppen der rein-zerebellären Atrophie (SCA 4-6 8-11, 14-16, 18, 21-22) und olivopontozerebellären Atrophie (SCA 1-3, 7 13) unterscheiden. Eine dritte Gruppe der globalen zerebralen Atrophie findet sich bei SCA 12, 17, 19 und Dentatorubral-Pallidolysialen Atrophie (DRPLA). Einige Behandler benutzen diese Einteilung noch; ein direkter Zusammenhang zwischen Anatomie und Pathophysiologie konnte im Laufe der Zeit wissenschaftlich jedoch nicht bestätigt werden.

Erkrankungen, die bisher genetisch nicht zugeordnet werden konnten und auch nicht die Kriterien einer MSA oder erworbenen Ataxie erfüllen, werden deskriptiv betitelt: im Erwachsenenalter beginnende, zerebelläre Ataxie unklarer Ätiologie (SAOA).

Es bestehen in der Literatur weiterhin die radiologische, genetische und historische Klassifikation nach Harding nebeneinander, sodass Ergebnisse verschiedener Studien schwer zu vergleichen sind. Die folgende Tabelle soll die häufigsten genetischen Subtypen vorstellen und dabei auch Rücksicht auf die Pathophysiologie und Bildgebung nehmen.

Grunderkrankung	Genetische und pathophysiologische Grundlage	Bildgebung	Onset und klinischer Verlauf
SCA 1(37, 44, 45)	<p>CAG-Repeat im ATXN1-Gen. Das Genprodukt Ataxin1 sammelt sich in den Zellkernen der Purkinjezellen und anderen Zellbestandteilen, die am Proteinstoffwechsel beteiligt sind. Das führt zu Funktionsverlust und toxischem Zellschaden. Degeneration von Zerebellum, Hirnstamm, Myelon und deren Bahnen.</p> <p>Autosomal-dominant.</p>	<p>Globale Atrophie der Fossa posterior; olivoponto-zerebelläre Atrophie</p>	<p>Beginn dritte bis vierte Dekade, Verläufe über 10-30 Jahre. Progress meist rascher als bei den SCA 2 und SCA 3. Initial Schwierigkeiten bei schnelleren Bewegungen oder beim Treppensteigen. Im Verlauf dann zerebelläre Ataxie, Dysarthrie und Einschränkungen bulbärer Funktionen als auch Chorea, Dystonie und extrapyramidale Zeichen. Tod durch akzidentelle Aspirationen.</p>
SCA 2(37, 44, 46, 47)	<p>CAG-Repeat im ATXN2-Gen. Das Genprodukt Ataxin2 befindet sich im Zellkern und verursacht erhöhten Calcium-Release aus intrazellulären Calciumspeichern (u.a. endoplasmatisches Retikulum). Purkinjezellen sind besonders Calciumsensibel. Degeneration der Purkinjezellen des Kleinhirns, darüber hinaus sind aber auch viele andere Systeme von Degeneration und Demyelinisierung betroffen. Am stärksten ist der Hirnstamm betroffen.</p> <p>Autosomal-dominant.</p>	<p>Globale Atrophie der Fossa posterior; olivoponto-zerebelläre Atrophie.</p>	<p>Beginn vierte Dekade, Verlauf über 10-15 Jahre. Initial Gangataxie und Beinkrämpfe, im Verlauf zerebelläre Ataxie, Parkinsonismus, kinetischer oder posturaler Tremor und ein insgesamt geringer Muskeltonus. Auch eine Demenz und Chorea können dazu gehören. Versterben an Sekundärfolgen wie Aspiration.</p>
SCA 3(37, 44, 48)	<p>CAG-Repeat. Das Proteinprodukt Ataxin3 wird durch seine Expansion fehlgefaltet und aggregiert im Zytoplasma und auch im Zellkern, was unter anderem auch hier zur Degeneration der Purkinjezellen führt. Es scheint jedoch noch andere Pathomechanismen zu geben.</p> <p>Autosomal-dominant.</p>	<p>Im cMRT sehr variable Befunde. Zerebellärer Kortex und die inferioren Oliven werden in der Regel ausgespart.</p> <p>Atrophien weit gestreut, vor allem Zerebellum, Hirnstamm und Basalganglien.</p>	<p>Beginn variabler, zweite bis fünfte Dekade. Extrem heterogene Klinik: rigid-dystonisches, extrapyramidales Syndrom, Pyramidenbahnzeichen, zerebelläre Atrophie, vocal cord paralysis, vestibuläre Dysfunktion, autonome Dysregulation, exekutive und emotionale Dysfunktion, periphere Polyneuropathie und weitere. Versterben an Sekundärfolgen wie Aspiration oder Kachexie.</p>

SCA 6(44, 49)	CAG-Repeat-Erkrankung. Autosomal-dominant. Purkinje-Granulosazellen degenerieren. und	Pur-zerebelläre Atrophie, kortikal-zerebelläre Atrophie und oliväre Degeneration.	Späte Manifestation ab der fünften Dekade. Dadurch keine krankheitsbedingt verkürzte Lebenserwartung. Symptome sind eine Gangunsicherheit, Dysarthrie und -phagie und andere zerebelläre Symptome, wenig bis keine extrazerebellären Symptome.
---------------	--	---	--

Tabelle 2: Übersicht über die häufigsten SCA-Subtypen [angelehnt an verschiedene Veröffentlichungen, siehe dazu bitte Quellenangaben in Klammern hinter SCA-Typ in der ersten Spalte]

Dass es viele Subtypen mit unterschiedlicher, genetischer Ursache aber gleicher oder zumindest ähnlicher Klinik gibt, versuchen die Kolleg*innen um D. Bushart folgendermaßen zu erklären: Eine Mutation an unterschiedlicher Stelle führt zu einem veränderten Protein, welches ubiquitär im Nervensystem vorkommt. Die Purkinjezellen scheinen klinisch davon am stärksten betroffen zu sein, was für ihre einzigartigen metabolischen und/oder physiologischen Eigenschaften spricht. Je nachdem, wie die Mutation bzw. ihr Produkt beschaffen ist, kommt es darüber hinaus zu weiteren Symptomen (12).

Manto umschreibt in seinem Review von 2005 sehr treffend die aktuellen Therapieoptionen für Spinozerebelläre Ataxien: „Therapy of SCAs remains an open issue. Although some benefits have been reported on ataxic symptoms [...] benefits of pharmacological treatments remain very limited.“ [Die Therapie der SCAs bleibt ein offenes Thema. Obwohl leichte Effekte auf die Ataxie beschrieben worden sind, bleiben die pharmakologischen Therapieoptionen sehr limitiert., Übersetzung der Autorin] (36). Auch neuere Reviews wie der von Zesiewicz et al. kommen zu ähnlichen Schlussfolgerungen (50).

Quantifizierung zerebellärer Ataxie

Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)

Zur Erfassung von Krankheitsverlauf und Ausmaß der Behinderung einer Patientin oder eines Patienten wurden verschiedene Skalen zur Quantifizierung der Ataxie entwickelt. Insbesondere zum Zwecke von Evaluationen im Rahmen von Studien wurde eine vereinfachte Skala zur Untersuchung und Quantifizierung der zerebellären Ataxie entwickelt: die „Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)“ (51).

Erhoben werden dabei Aussagen zur Rumpf-, Stand- und Gangataxie, Ataxie der Extremitäten sowie Dysarthrie. Es handelt sich um ein semiquantitatives Testinstrument auf der Basis des Impairment-Levels (Ausmaßes der Beeinträchtigung); die Patientin/der Patient erhält für die einzelnen Aufgaben der klinischen Untersuchung umso mehr Punkte, je stärker die Beeinträchtigung ist. Wenn die Extremitäten untersucht werden, wird ein arithmetisches Mittel aus den Scores für rechts und links errechnet. Die maximale Gesamtpunktzahl beträgt 40, die minimale beträgt 0. Eine therapeutisch relevante, klinische Veränderung ergibt sich aus medizinischer Sicht ab einer Änderung um zwei bis drei Punkte.

Eine ausreichende Reliabilität und Validität konnte nachgewiesen werden: Der SARA hat eine hohe Inter-Rater-Reliability. Ebenso hoch sind die Test-related-Reliability und die Internal Consistency. Es bestehen darüber hinaus eine hohe Korrelation mit dem Barthel-Index (Teil IV – Functional Assessment) und der Huntington’s Disease Rating Scale (UHDRS-IV). Linearität zwischen den zu vergebenen Punkten konnte verifiziert werden (51). Dies ist insbesondere deshalb wichtig, weil der Score oft – wie auch in unserer Studie – eingesetzt wird, um Unterschiede zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten darzustellen. Validiert wurde der Score an SCA-Patient*innen, weshalb er für die vorliegende Studie besonders geeignet ist. Durchschnittlich dauert die Erhebung 14,2 Minuten (51), weshalb der Test als praktikabel angesehen werden kann. Im klinischen Alltag wird der SARA im ambulanten Setting als Verlaufsdokumentation erhoben.

Augenbewegungsstörungen werden im SARA nicht bzw. maximal indirekt erfasst, indem sie z.B. zu einer Gangstörung beitragen. Zur Quantifizierung der Augenbewegungsstörungen wurden im Rahmen der GABATAX-Studie deshalb okulomotorische Messungen mit Hilfe einer am Kopf angebrachten Jazz-Recorder®-Brille vorgenommen (Weiteres siehe Methodik).

Kritisch zu erwähnen ist, dass auch 20% der gesunden Kontrollen auffällige Punktwerte im SARA aufwiesen. Diese betrafen in der Zulassungsstudie dann meist Aufgaben, bei denen die nicht-dominante Seite einer Extremität getestet wurde (51).

Der natürliche Krankheitsverlauf unterscheidet sich bei den unterschiedlichen SCAs; eine besonders hohe Progression des SARA konnte bei der SCA1 nachgewiesen werden (2,11 Punkte/Jahr), gefolgt von der SCA3 (1,56 Punkte/Jahr) und SCA2 (1,49 Punkte/Jahr) (42). Gemittelt kann man von einer Progression von 0,35 bis 2,5 Punkten/Jahr ausgehen (52). In dem Review aus dem Jahr 2018 von G. Coarelli et al. konnte ein hoher SARA als Hauptrisikofaktor für ein frühes Versterben identifiziert werden (42).

Augenbewegungen oder „The Neurology Of Eye Movements“ (53)

Augenbewegungen allgemein

“Even without fancy instruments or precise quantification, eye movements are so accessible to observation that much is still to be learned at bedside”, so heißt es im großen Lehrwerk von John Leigh und David Zee über Augenbewegungen (The Neurology Of Eye Movements (53)). Dieser Ausspruch zeigt das Wesen der okulomotorischen Untersuchung: sie zeigt im „Kleinen“ bereits das große klinische Bild. Auch Broekhoven und Kolleg*innen bekräftigen, dass, wenn milde, motorische Symptome in der klinischen Untersuchung schwer zu fassen sind, die Okulomotorik in diesem Fall einen einfachen „Zugangsweg“ zur Diagnose bieten kann (9). Da Augenbewegungen vor allem durch ein Zusammenspiel von Hirnstamm und Kleinhirn koordiniert werden, bietet es sich an, diese zur Quantifizierung in klinischen Studien zu verwenden.

Als sich während der Evolution des Menschen die Fovea des Auges entwickelte, wurde es notwendig, dass Augenbewegungen unabhängig von Kopfbewegungen wurden, denn Objekte konnten fortan nur auf einem sehr kleinen Teil der Retina ausreichend scharf dargestellt werden. Um also einen scharfen Visus zu ermöglichen, muss gewährleistet sein, dass das Objekt konstant in der Fovea des Auges abgebildet wird. Das bedeutet konkret: Die Bewegung eines Objektes sollte unterhalb von 5°/s auf der Retina sein; mit zunehmendem Abweichen sinkt der Visus sonst im Rahmen einer logarithmischen Funktion. Bereits bei 2° außerhalb der Fovea hat die

Visusschärfe 50 % abgenommen; idealerweise sollte sich das Objekt also nur max. $0,5^\circ$ bewegen (53).

Generell gibt es zwei Typen von Augenbewegungen: Diejenigen, die den Blick stabilisieren und so die Objekte innerhalb der Fovea halten, und solche, die den Blick wenden, sodass ein neues Objekt in das Zentrum der Aufmerksamkeit (und dafür ins Zentrum der Fovea) rücken kann. Vestibulär-initiierte Augenbewegungen – z.B. während kurzer Kopfdrotationen - werden viel schneller generiert als visuell-initiierte Augenbewegungen. Die Latenzen zwischen Stimulus und Beginn der Bewegung betragen hier nur 15ms statt 70ms (kleinster Wert für visuell initiierte Bewegungen) oder sogar 150-200ms (für Sakkaden) (53).

Um das Auge unabhängig vom Kopf zu bewegen, muss zuerst der visköse Widerstand des extraokulären Bindegewebes (z.B. Sehnen, Muskeln, Fett...) überwunden werden. Eine starke Kontraktion der extraokulären Muskeln ist dazu notwendig. Um eine schnelle Augenbewegung wie z.B. eine Sakkade zu initiieren, braucht es hierfür einen phasischen Anstieg oder einen Burst der neuronalen Aktivität in den okulomotorischen Kerngebieten (Pulse-Phase). Wenn das Auge dann in seiner neuen Position ist, muss es dort gegen die elastischen Widerstände des Bindegewebes gehalten werden. Dafür ist eine ständige Kontraktion der extraokulären Muskulatur notwendig, welche durch eine tonische Innervierung erreicht wird (Step-Phase). Pulse und Step müssen natürlich gut aufeinander abgestimmt sein (Pulse-Step-Match) (53).

Eine bewusste Kontrolle der Augenbewegungen hängt von zahlreichen Regionen des Kortex (= supratentorielle Kontrolle) ab. Anteriore Kortextareale tragen eher zur Generierung intern geplanten Verhaltens bei, während posteriore Areale eher für extern-getriggerte, reflexive Verhaltensweisen verantwortlich sind. Aufgrund von Redundanz kommt es nach isolierten, lokalen Ausfällen des Kortex oft nicht zu permanenten Schwierigkeiten, willentliche Augenbewegungen auszuführen. Tierexperimentell konnte durch frontale oder parietale Läsionen jedoch ein chronischer Defekt der Sakkaden-Kontrolle ausgelöst werden (53).

Eine adaptive Kontrolle der Augenbewegungen hingegen geschieht auf infratentorieller – und damit unbewusster - Ebene. Besondere Bedeutung hat das Vestibulozerebellum als Teil des Kleinhirns in diesem Rahmen bei vestibulären Augenbewegungen, Fixation und Folgebewegungen (sog. Pursuit). Der dorsale Vermis des Kleinhirns dagegen und der dazugehörige ncl. fastiguus ermöglichen sowohl Folgebewegungen als auch Sakkaden. Eine infratentorielle Pathologie kann somit klinisch unterschiedlich auffällig werden (53).

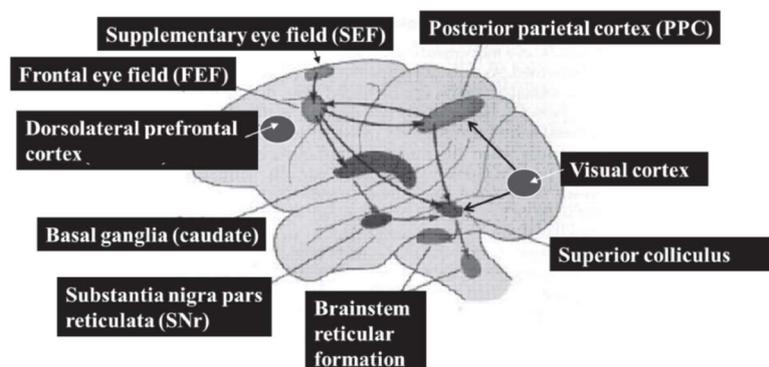


Abbildung 4: "main neural structures for controlling saccades" [entnommen aus: Terao Y, Fukuda H, Hikosaka O. What do eye movements tell us about patients with neurological disorders? (55)]

Das Sakkadensystem

Physiologische Sakkaden

Sakkaden sind schnelle, konjugierte Augenbewegungen, welche die Augen von einem Ziel zum nächsten bewegen, um das betrachtete Objekt in den Fokus der Fovea auf der Netzhaut zu rücken und somit so scharf wie möglich zu sehen. Es ist die schnellste Art der Augenbewegung (Geschwindigkeiten bis $500^\circ/s$), die Beschleunigung ist größer als bei allen anderen Augenbewegungen. Je größer die Sakkade ist, desto größer sind die Höchstgeschwindigkeit und die Dauer. Auch große Sakkaden dauern jedoch normalerweise nicht länger als 100ms (entsprechend der Reaktionszeit des visuellen Systems) (53).

Sakkaden erfolgen schrittweise, also mit kleinen Amplituden. Folgebewegungen halten dahingegen Objekte in der Fovea fest, indem die Augen etwa im gleichen Tempo wie das Objekt über größere Amplituden hinwegbewegt werden. Zwischen beiden Bewegungsarten (Sakkaden und dem Folgen, dem sog. Pursuit), gibt es neuronale Vernetzungen (54). Während der Fixation werden Sakkaden unterdrückt. Andersherum kann während einer Sakkade keine visuelle Information verarbeitet werden. Es scheint zu einer Suppression zwischen Retina und visuellem Kortex zu kommen (53).

Das Sakkadensystem kann nur auf einen Stimulus gleichzeitig reagieren, danach gibt es eine refraktäre Periode, während derer keine weitere Reaktion möglich ist. Das aktuelle, wissenschaftliche Modell geht davon aus, dass zu einer bestimmten Zeit ein Snapshot des Ziels festgehalten wird, an dem sich die Planung der Augenbewegungen orientiert. Der Befehl wird anhand des Snapshots berechnet und dann in Auftrag gegeben. Nach Ausführung des Sakkade kann die Umwelt wieder untersucht werden. Nach dem Snapshot, aber vor dem Bewegungsbeginn, können visuelle Informationen jedoch weiterhin verarbeitet werden und bis ca. 70ms vor Bewegungsbeginn zu einer Modifizierung führen (53).

Sakkadentriggerung geschieht durch verschiedene Stimuli: gesehene oder gehörte Objekte in der Peripherie, aus dem Gedächtnis heraus oder als Bestandteil der natürlichen Strategie, die Umwelt zu erforschen. Demnach teilt man sie ein in:

1. Reflexive Sakkaden: wenn ein neuer Stimulus überraschend auftaucht.
2. Express-Sakkaden: sehr kurze Latenz, wahrscheinlich nur unter Laborbedingungen vorhanden.
3. Spontane Sakkaden: ohne konkreten Trigger, Strategie zur Erforschung der Umwelt.
4. Schnelle Nystagmusphasen: folgen auf die langsamere Folgebewegung, um den Blick am Rande des Gesichtsfeldes wieder in den Bereich des scharfen Sehens zurückzuholen (53).

Es existiert ein komplexes Netzwerk aus Kortex, Mittelhirn, Hirnstamm, Vestibularorganen, visuellem System und Kleinhirn, das an der Entstehung und Modifizierung von Sakkaden beteiligt ist. Die folgende Tabelle soll einen kurzen Überblick darüber verschaffen. Das Kleinhirn spielt eine Schlüsselrolle bei sakkadischen Augenbewegungen; hier wird der Pulse einer Sakkade kontrolliert und die Pulse-Step-Integration abgestimmt.

Wichtigste Kleinhirnanteile sind dabei der dorsale Vermis und der ncl. fastiguus. Ersterer bestimmt durch eine lokalisationsbezogene Codierung die Sakkadenrichtung und durch intensitätsbezogene Codierung die Sakkadenamplitude. Purkinjezellen codieren, wann eine Sakkade stoppt. Der Colliculus superior hat efferente Verbindungen zu exzitatorischen und inhibitorischen Verbindungen des Hirnstamms (siehe auch weiter oben Ausführungen zur Kleinhirnanatomie) (53).

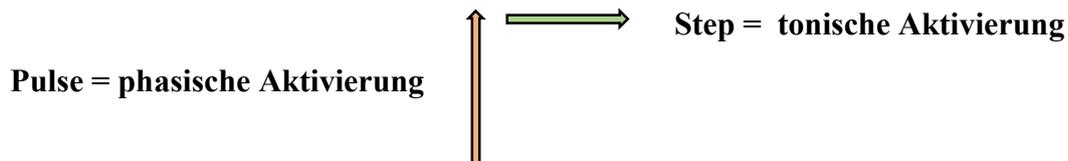
Anatomische Struktur	Funktion
Colliculus superior	<p>Es herrscht eine streng topografische Gliederung (siehe weiter unten): dorsale Anteile erfüllen eine visuelle, ventrale eine motorische Funktion; untereinander tauschen sie sich aus.</p> <p>Die dorsalen Schichten erhalten retinale Afferenzen und Afferenzen von kortikalen Augenfeldern. Die Efferenzen gelangen in den Hirnstamm, wo die Entladungen der Burst-Neuronen mit denen Omnipause-Neuronen (OPN) koordiniert werden.</p> <p>Kleine Sakkaden werden rostral vermittelt, große Sakkaden von kaudal. Aufwärtssakkaden kommen von medial, Abwärtssakkaden von lateral.</p>
Ncl. Reticularis tegmenti pontis (NRTP)	<p>Er befindet sich ventral der oberen pontinen, paramedianen Formatio reticularis (PPRF) und enthält Neuronen, die nicht nur an Sakkaden sondern auch an anderen Augenbewegungen (wie z.B. Folgebewegungen, Vergenz) beteiligt sind.</p> <p>Die Afferenzen kommen aus den frontalen und supplementären Augenfeldern sowie dem Colliculus superior, Efferenzen gelangen in den ncl. fastiguus und den dorsalen Vermis des Kleinhirns.</p>
Zerebellum allgemein	– Schlüsselrollen bei sakkadischen Bewegungen spielen dorsaler Vermis und ncl. fastiguus – sie kontrollieren den pulse einer Sakkade. Es sind jedoch auch andere Kleinhirnregionen beteiligt – Flocculus und Parafluculus sind z.B. für die Pulse-Step-Integration verantwortlich.
Zerebellum dorsaler Vermis	– Die Afferenzen der kortikalen Projektionen gelangen über die pontinen Kerngebiete zum Kleinhirn, außerdem gibt es auch Afferenzen aus dem Hirnstamm selbst.
	Von der Lokalisation seiner Aktivierung hängt ab, welche Richtung eine Sakkade hat, von der Intensität der Aktivierung hingegen, wie groß die Amplitude einer Sakkade ist. Signale der Purkinjezellen hier codieren außerdem, wann eine Sakkade stoppt und auf dem Ziel landet (diese Informationen gelangen über den ncl. fastiguus zum Hirnstamm). Auch ist dieser Teil direkt involviert in die Feedbackkontrolle der Amplituden.
Zerebellum – Ncl. fastiguus	Die Afferenzen kommen aus dem dorsalen Vermis. Der kaudale Teil des Kerns heißt auch „fastigial oculomotor region“; er erhält eine Kopie der sakkadischen Kommandos über den NRTP (diese Informationen stammen wiederum eigentlich aus den frontalen Augenfeldern und dem Colliculus superior, s.o.). Die efferenten Fasern kreuzen noch im ncl. und gehen über den Pedunculus cerebelli superior zum Hirnstamm. Dort enden die Projektionen an den inhibitorischen OPN und exzitatorischen Burst-Neuronen; außerdem existieren Projektionen zum Thalamus und Colliculus superior.
Cerebraler Kortex und Basalganglien	Der Einfluss dieser Regionen auf Sakkaden ist weniger erforscht.

Tabelle 3: Anatomie von Sakkaden [angelehnt an Informationen aus: Leigh RJ, Zee DS. The neurology of eye movements: Text and DVD. 4. ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 2006.. (53)]

Neurophysiologie

Im primärmotorischen Kortex (= V1, Brodmann-Areal 17) wird die Position eines visuellen Stimulus von Aktivitätsmustern des Kortex repräsentiert (lokalisationsbezogene Codierung). Die motorischen Befehle aus dem Hirnstamm funktionieren anders: die Charakteristika der Sakkade werden durch eine zeitliche Abfolge von Aktivierungen codiert (zeitbezogene Codierung) (53).

Am Beginn einer Sakkade kann ein Sturm phasischer Aktivierung der agonistischen Augenmuskeln (Pulse) nachgewiesen werden. Dieser beginnt ca. 8ms vor der Bewegung und generiert die nötige Kraft, um die viskösen Widerstände des Bindegewebes zu überwinden. Danach folgt eine Phase tonischer Muskelaktivierung (Step). Pulse und Step müssen natürlich gut abgepasst sein und ineinander übergehen – sog. Slide-of-Innervation. Dies geschieht durch den sogenannten neuronalen Integrator (53).



Die antagonistischen Muskeln werden während einer solchen Sakkade ruhiggestellt durch eine inhibitorische Innervation, sog. Off-Pulse, gefolgt vom Off-Step (53).

Die Initiation einer Sakkade erfordert also einen Puls hochfrequenter Entladungen aus den exzitatorischen Generatoren (Burst-Generators) im Hirnstamm. Dieser resultiert in einer hochfrequenten, phasischen Aktivierung der extraokulären Muskulatur – bis das neue Ziel erreicht ist. Anschließend braucht es eine tonische Innervation durch neuronale Integratoren, um die Augen in der Position zu halten und die Elastizität der Augengewebe zu überwinden. Dabei ist die Höhe des Pulses (Aktionspotenziale) direkt proportional zur Spitzengeschwindigkeit. Wenn keine Sakkade generiert wird, befinden sich die sog. Burst-Neurone unter tonischer, inhibitorischer Innervation durch sogenannte Omnipause-Neuronen (53).

Prämotorische Burstneuronen

Exzitatorische Burst-Neuronen (EBN) im PPRF: Sie sind vor allem für ipsilaterale Sakkaden zuständig, denn sie projizieren direkt zum ipsilateralen Abduzens-Kern. Von dort aus Projektion über den kontralateralen medialen longitudinalen Faszikulus (MLF) zum kontralateralen Okulomotoriuskern (Teil für M. rectus medialis). Im paramedianen Trakt Informationsübertragung an das Zerebellum. Letztlich noch projizieren die Neuronen zu ipsilateralen, inhibitorischen Burst-Neuronen (53).

Inhibitorische Burst-Neuronen (IBN): Ebenfalls pontomedullär lokalisiert unterdrücken sie die Aktivität in antagonistischen Muskeln. Sie beenden die Sakkade, wenn das Ziel erreicht ist (53).

Mittelhirn-Burst-Zellen: Diese EBN im rostral-interstitialen nucleus des medial-longitudinalen Faszikulus (riMLF) codieren vertikale und torsionale Komponenten von Sakkaden (53).

Omnipause-Neuronen (OPN): Tonisch inhibieren sie alle Burst-Neuronen. Wenn eine Sakkade also ausgeführt werden soll, müssen die OPN selbst inhibiert werden, damit sie den Burst-Neuronen erlauben, eine Sakkade zu initiieren. Dieser Input kommt wahrscheinlich initial vom Colliculus superior und wird dann aufrechterhalten von den Latch-Neuronen. Bei Läsionen der Zellgruppe kommt es dazu, dass Sakkaden langsamer sind, weil sie nun von den Langfristigen Neuronen (Long-lead-Burst-Neuronen) abhängen. (53)

Long-lead-Burst-Neuronen: Sie agieren wahrscheinlich innerhalb einer Feedbackschleife. Ihre Aktivität kann vor und auch während Sakkaden nachgewiesen werden, sie haben viele Verbindungen zu Neuronen des Hirnstamms und des Kortex, wahrscheinlich haben sie mehrere Funktionen, die noch nicht eindeutig geklärt sind. Darunter ist auch die Beendigung von Sakkaden (53).

Ablauf einer Sakkade

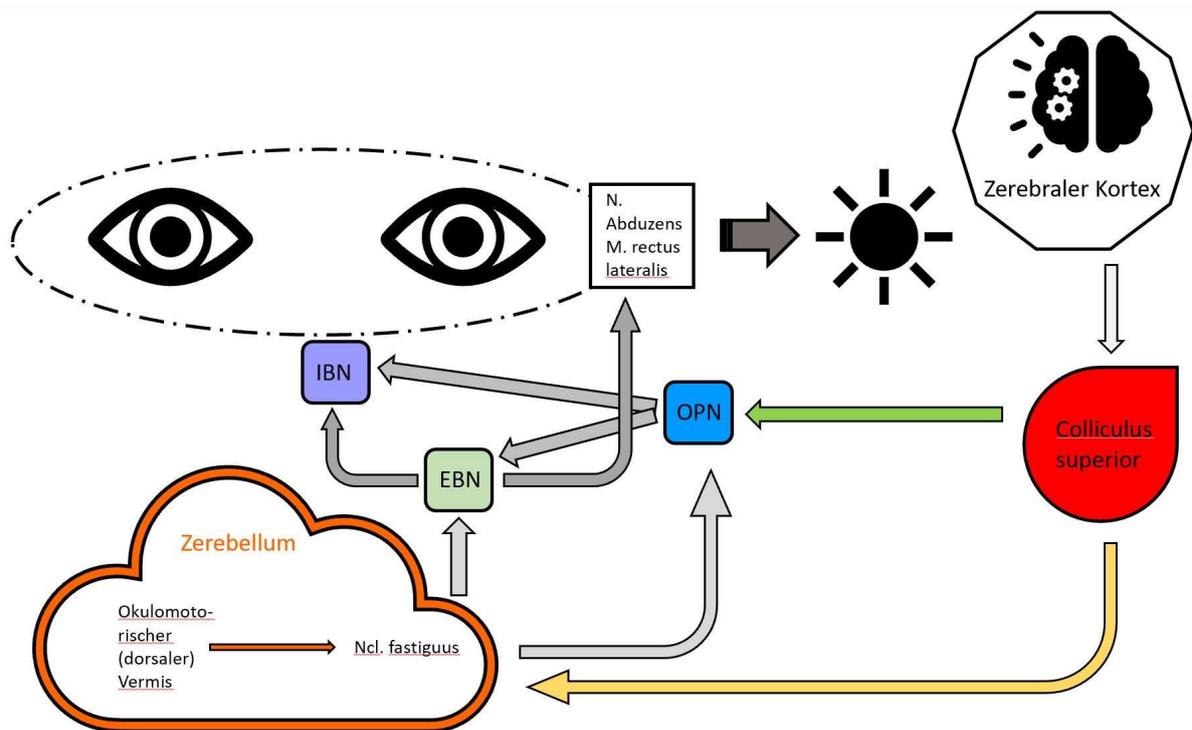


Abbildung 5: Sakkadenablauf [Grafik selbst entwickelt]

Die Generierung einer Sakkade läuft folgendermaßen ab: Vom Colliculus superior aus werden die OPN inhibiert und die Inhibition der Bursts-Neuronen durch die OPN so unterbrochen – die Burst-Neuronen können jetzt aktiv werden (sog. direkter Weg, grün).

Gleichzeitig geht der Befehl den sog. indirekten Weg über den okulomotorischen zerebellären Vermis (gelb). Vom Vermis cerebelli aus geht der Befehl über den caudalen nucleus fastigiatus zu kontralateralen, pontinen Burst-Neuronen. Eine Kopie wird über den Thalamus zurück zum Kortex gesandt. Dieser kann so seinen Einfluss auf den Colliculus superior modifizieren. Eine kurzzeitige Anpassung erfolgt über den direkten Weg (55).

Das Signal ist wie gerade beschrieben nun über unterschiedliche Wege an den Kerngebieten mit EBN, sog. Burst-Generatoren angekommen. Das Signal verlässt den Hirnstamm und wird im ipsilateralen n. abducens zum m. rectus lateralis geleitet, welcher innerviert wird und sich kontrahiert (das Auge blickt nun seitwärts). Über den MLF wird das Signal auch an den kontralateralen Okulomotoriuskern geleitet, welcher zu einer Kontraktion des m. rectus medialis der Gegenseite führt, damit beide Augen sich synchron zum Ziel bewegen. Die IBN der ipsilateralen Seite werden direkt angesteuert, sie führen zu einer Hemmung der antagonistischen Muskeln (53).

Horizontale und vertikale Sakkaden werden an unterschiedlichen Orten initiiert: der kaudale Pons generiert horizontale Sakkaden in der PPRF und das rostrale Mesencephalon generiert vertikalen Sakkaden im riMLF (53).

Läsionsorte pathologischer Sakkaden

Prinzipiell kann gesagt werden, dass bei einer Verlangsamung von Sakkaden der Läsionsort wahrscheinlich im Hirnstamm liegt, während bei einer Störung der Amplitude die Läsion wahrscheinlich im Kleinhirn zu suchen ist (53). Bei einem Kleinhirnschaden kann es jedoch durch die sog. Endpunktunsicherheit, also Dysmetrie, als „Kompensationsversuch“ zu einer sekundären Verlangsamung kommen (siehe auch weiter oben) (56).

Als „zerebelläres Syndrom der Okulomotorik“ bezeichnen Jensen et al. das Syndrom aus Dysmetrie, beeinträchtigter Blickhaltefunktion (Nystagmen!) und beeinträchtigter Blickfolge. Die Verlangsamung gehört also per se nicht dazu (56).

Läsionsort	Effekt
Prämotorische Burst-Neuronen - Im PPRF - Im riMLF	Verlangsamte Sakkaden - Horizontal - Vertikal
Omnipause-Neuronen	Sakkadische Oszillationen, verlangsamte horizontale und vertikale Sakkaden
Vermis zerebelli	Hypometrische Sakkaden. Zentrifugale Sakkaden sind besonders betroffen, ihre Latenz kann sich verlängern. Sakkaden können sich zusätzlich verlangsamen und ihre Wellenformen verändern sich. An visuelle Anforderungen kann der Pat. sich schlecht anpassen
Ncl. fastiguus	Hypermetrische Sakkaden, denn die Feedbacksignale des ncl. fastiguus kommen zu spät/gar nicht, um sie Sakkade zu stoppen. Läsionen sind effektiv immer beidseitig, weil die Fasern bereits im Ncl. kreuzen
Flocculus zerebelli	Hypermetrische Sakkaden durch „pulse-step-mismatch“
Zerebellärer Kortex	Ipsilateral hypometrische, kontralateral hypermetrische Sakkaden Blickwendung zur geschädigten Seite
Komplette Zerebellectomie	Hypermetrische Sakkaden. Danach driften die Augen mehrere Hundert ms zurück zur Zielposition. Eine Adaption der Sakkaden ist nicht mehr möglich.
Pedunculus zerebelli inferior (Input zum Kleinhirn)	Ipsipulsion; ipsilaterale Sakkaden hypermetrisch, kontralaterale hypometrisch. Funktionell besteht eine einseitige Läsion des ncl. fastiguus.
Pedunculus zerebelli superior (Output aus dem Kleinhirn)	Kontrapulsion; ipsilaterale Sakkaden hypometrisch, kontralaterale Sakkaden hypermetrisch.
Colliculus superior	Abhängig vom Ort der Läsion. Vor kommen: hypometrische Sakkaden, verlangsamte Sakkaden, Fixationsstörungen aufgrund sakkadischer Intrusionen, erhöhte Latenz von Sakkaden bis hin zur Unmöglichkeit, Sakkaden zu initiieren.

Tabelle 4: Läsionsorte pathologischer Sakkaden [angelehnt an Informationen aus: Leigh RJ, Zee DS. The neurology of eye movements: Text and DVD. 4. ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 2006. (53)]

Kortikale Strukturen und Beendigung von Sakkaden

Mehrere kortikale Areale sind an der willkürlichen Kontrolle von Sakkaden beteiligt. Hierbei spielen vor allem der der Colliculus superior und pontine Kerne (v.a. NRTP) als Ansprechpartner der kortikalen Augenfelder eine Rolle (53).

Eine gängige Theorie zu der Beendigung einer Sakkade ist das „local feedback model for saccades“ von D. Robinson (43): Die Augen werden bewegt, bis sie eine bestimmte Position in der Orbita erreicht haben, dabei wird die aktuelle Augenposition mit Hilfe der Efferenzkopie und nicht durch den Visus überwacht. Es findet ein ständiger Abgleich statt zwischen aktueller Augenposition und gewünschter Augenposition. Die sakkadischen Pulse werden generiert, bis das Auge das Ziel erreicht hat; danach stoppt die Entladung automatisch. Bis heute ist der Vorgang jedoch nicht vollständig verstanden.

Grundeigenschaften und Beschreibung von Sakkaden

Eine Sakkade wird durch folgende deskriptive Parameter beschrieben: Latenz, Geschwindigkeit, Dauer, Amplitude, sog. Gain (53).

Latenz

Latenz = Beginn der Sakkade – Beginn des Stimulus

Die lange Latenz zwischen Stimulus und Beginn der Sakkade – die sog. sakkadische Latenz oder Saccadic Latency - kommt zustande durch folgenden, langen Weg der Information: Retina - zerebraler Kortex - Colliculus superior - Zerebellum - PPRF - Sakkade. Die sakkadische Latenz wird mitbestimmt durch die Art des Stimulus, außerdem beeinflussen die Motivation und Aufmerksamkeit die Latenz. Die Latenz bei visuell geleiteten Sakkaden liegt laut Terao et al. bei 150-200ms (57).

Die Reaktionszeit verkürzt sich, wenn man einen sogenannten Gap-Stimulus benutzt; wenn also das vorangehende Fixationsziel 100-400ms vor dem Erscheinen des neuen Ziels erlischt. Wahrscheinlich kommt es durch die Lücke zu einem rechtzeitigen Beenden des Fixationsmechanismus (so spart man Zeit) (53).

Geschwindigkeit

Für die Beschreibung der Sakkadengeschwindigkeit wird meist die Höchstgeschwindigkeit/Spitzengeschwindigkeit (Peak-Velocity) gewählt. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung der durchschnittlichen Geschwindigkeit (Mean-Velocity) (53). Die Spitzengeschwindigkeit bei visuell geleiteten Sakkaden liegt laut Terao et al. bei 250-500°/s (57).

Dauer

Die Dauer der Sakkade wird wissenschaftlich definiert als der Bereich, ab dem eine Beschleunigung von 30 °/s erreicht wird und bevor diese wieder unterschritten wird. Sakkadische Geschwindigkeit und Dauer können nicht willentlich kontrolliert werden.

Amplitude

Die Amplitude der Sakkade ist die Distanz zwischen Ausgangsort der Augenbewegung und Zielort, angegeben in Grad (°).

Kleine Sakkaden führen eher zu Overshoots (überschießende Bewegung), große Sakkaden führen eher zu Undershoots (untersteuerte Bewegung). Dies ist bei zentrifugalen Sakkaden und bei großen Sakkaden stärker ausgeprägt und wird Range-Effect genannt. Die anschließende Ausrichtung der Augen auf das eigentliche Ziel wird Glissade genannt. Bei müden Patient*innen häufen sich die Glissaden. Manchmal kommt es nach Sakkaden auch zu Dynamic Overshoots. Sie treten besonders bei großen Sakkaden auf oder wenn der Patient/die Patientin gleichzeitig blinzelt. Verdächtig sind sie nach kleinen Sakkaden.

Während Sakkaden bewegen sich die Augen nicht 100 % synchron – es kommt zur Diskonjugation. Nach einer horizontalen Sakkade gibt es deshalb normalerweise kleine Drift-Phasen, in denen die Augen wieder zueinander finden - Konvergenzbewegung (53).

Gain

Gain = vom Patienten/von Patientin durchgeführte Amplitude ÷ Zielamplitude

Gerade wenn es um die Betrachtung fehlerhafter Sakkaden geht, wird auch der Gain berechnet; er ist der Quotient aus von der Patientin/dem Patienten durchgeführter Amplitude und eigentlicher Zielamplitude, also ein relativer AF. Für physiologische Sakkaden ist der Gain demnach eins (=1). Hypermetrische Sakkaden haben einen Gain größer eins, hypometrische einen Gain kleiner eins.

(Absoluter) Amplitudenfehler (AF)

Amplitudenfehler = Patient*innenamplitude – Zielamplitude

Man kann den Fehler jedoch auch als absoluten Fehler angeben, entsprechend der Formel: durchgeführte Amplitude – Zielamplitude, dieser wird dann als AF bezeichnet.

Ein AF von $\leq 10\%$ der Gesamtamplitude kommt auch bei Gesunden vor. Eine erhöhte Amplitudenvarianz bei gleichgroßen Zielsakkaden kann allerdings ein Merkmal pathologischer Sakkaden sein (53).

Main-Sequence-Relationship

Die Main-Sequence-Relationship definiert Zusammenhänge zwischen den verschiedenen deskriptiven Parametern von Sakkaden. So besteht eine lineare Beziehung zwischen Amplitude und Spitzengeschwindigkeit einer Sakkade. Je größer eine Sakkade ist, desto schneller ist sie also. Zudem ist die Amplitude einer Sakkade etwa linear korreliert mit ihrer Dauer; je größer eine Sakkade ist, desto länger dauert sie also auch. Die Main-Sequence-Relationship ist gültig für Sakkaden kleiner oder gleich 20° . Alle Bewegungen, die sich außerhalb dieser Zusammenhänge bewegen sind also entweder abnormale Sakkaden oder keine sakkadischen Augenbewegungen. Diese Unterscheidung ist dann nur noch anhand der Anforderung bzw. Kontextfaktoren zu treffen (53).

Optimal-Control-Theory-Frameworks

Das Sakkadensystem untersteht intrinsischen Kompromissen, welche seine Effizienz begrenzen. Da ist zum Beispiel der schlechte Visus von sehr exzentrischen Zielen, die ohnehin große Sakkadenamplituden und damit -geschwindigkeiten erfordern. Es entsteht ein sehr intensives Sakkadensignal und mit zunehmender Intensität auch ein Rauschen, welches zu zunehmender Ungenauigkeit führt. Langsame Sakkaden dagegen gehen auf Kosten der Geschwindigkeit, sind aber genauer. Das Sakkadensystem versucht stets, seine Arbeitsweise zu optimieren in einem Kompromiss zwischen Geschwindigkeit und Genauigkeit (58).

Sakkaden und Bewegungen der Augenlider

Sakkaden werden häufig von Blinks (Blinzelbewegungen) begleitet. Kortikal werden das frontale Augenfeld, das supplementäre Augenfeld und auch das präfrontale Augenfeld sowohl beim Blinzeln als auch bei Sakkaden aktiviert (53).

Normalerweise blinzelt man ca. 20/Minute. Wenn gleichzeitig mit der Ausführung einer Sakkade geblinzelt wird, dann ändern sich die Sakkadeneigenschaften: die Dauer verlängert sich, die Spitzengeschwindigkeit verkleinert sich. Dynamic Overshoots kommen häufiger vor; trotzdem landen die Sakkaden danach auf dem Ziel. Es scheint also einen Mechanismus zu geben, der dafür sorgt, dass die Blinzelbewegungen kompensiert bzw. „eingerechnet“ werden (53).

Bei Patient*innen mit zerebellären Erkrankungen beschleunigt das Blinzeln abnorm verlangsamte Sakkaden und wird manchmal als Kompensationsmechanismus eingesetzt. Außerdem kann ein Blinzeln helfen, eine willkürliche Sakkade auszulösen oder sakkadische Oszillationen (rhythmische Sakkaden um einen eigentlichen Fixationspunkt herum) zu induzieren (53).

Abweichungen der Grundeigenschaften

Analog zur Funktionsweise und Beschreibung der Sakkaden können Fehler auftreten bei der Generierung von Pulse, Step oder im Sinne eines Pulse-Step-Mismatch, welche zu Veränderungen der deskriptiven Parameter Amplitude/Gain, Dauer, Geschwindigkeit oder Latenz führen.

Pathologien der Geschwindigkeit

Prinzipiell wird die intendierte Geschwindigkeit einer Sakkade durch die Firing-Rate der EBN codiert (56).

Die Verlangsamung der Sakkaden hat unterschiedliche Ursprünge. Kommt es gleichzeitig zu einer Amplitudenminderung, werden sie verursacht durch periphere Ursachen wie Myopathien, Augennervenpareesen oder durch eine internukleäre Ophthalmoplegie (INO, durch Läsion im MLF). Wenn die Amplitude jedoch normal ist, sind sie durch eine zentrale Ursache bedingt, wie eine Läsion in den Arealen, die die Sakkade initiieren (EBN, OPN), aber auch Läsionen der zerebralen Hemisphären und des Colliculus superior.

Bei Kleinhirnschäden kommt es zu einer sog. Endpunktunsicherheit, wodurch sekundär eine Verlangsamung resultiert (56). Weitere zentrale Ursachen sind Aufmerksamkeitsstörungen und Intoxikationen. Bei SCA2-Patient*innen ist das sakkadische System gekennzeichnet durch eine besonders ausgeprägte Verlangsamung der horizontalen Sakkaden, bereits vor klinischem Beginn der Erkrankung. Die Ausprägung hängt von der Menge der CAG-Repeats ab (59). Auch SCA1-Patient*innen weisen deutlich verlangsamte Sakkaden auf, s. weiter unten.

Pathologien der Amplitude

Dysmetrische Sakkaden können durch eine Störung des Pulses bedingt sein – dann ist der schnelle Teil der Sakkade fehlerhaft – oder durch eine Störung des Steps – hier kommt es zu einer driftenden Augenbewegung im Anschluss an die schnelle Phase (53).

Hypermetrie:

Sakkadische Dysmetrie, vor allem Hypermetrie, ist pathognomonisch für zerebelläre Erkrankungen. Oft ist die Ausprägung dabei asymmetrisch (Lateropulsion), was dazu führt, dass Sakkaden in eine Richtung hypermetrisch sind und in die andere Richtung hypometrisch.

Studien an Primaten haben gezeigt, dass zerebelläre Hypermetrie aus zweierlei Gründen resultieren kann: Dysfunktion des ncl. fastiguus oder aufgrund eines Pulse-Step-Mismatch als Ausdruck einer Dysfunktion des Flocculus (60).

Es gibt jedoch auch supratentorielle Läsionen, die eine Lateropulsion nach sich ziehen können: eine Hemianopsie aufgrund eines entsprechenden parieto-okzipitalen Defekts oder andere, große, unilaterale Läsionen der zerebralen Hemisphären.

Hypermetrische Sakkaden können darüber hinaus im Sinne einer zentralen Adaption bei peripher-motorischem Defizit entstehen.

Hypometrie:

Kann -wie weiter oben erwähnt - auf der kontralateralen Seite einer Läsion auftreten. Auch isolierte Schäden im Hirnstamm führen zu hypometrischen Sakkaden.

Ein Kompensationsversuch des Gehirns besteht in der schrittweisen Korrektur zum ursprünglichen Ziel; dies führt zu treppchenförmigen Sakkaden, die sich an das Ziel annähern.

Pathologien der Initiierung von Sakkaden/Latenz

Die sakkadische Latenz hängt von einem komplexen Kreislauf aus Retina, Sehnerv und Sehstrahlung bis zum visuellen Kortex, parietalen und frontalen Kortex, Colliculus superior, Hirnstamm, Kleinhirn und zur extraokulären Muskulatur ab (59). Wegen dieser vielen Einflüsse wird er von manchen auch als „kognitiv-physiologischer Parameter“ bezeichnet.

Sollte durch eine einseitige Optikusneuritis (NNO) eine Amblyopie eines Auges vorliegen, kann das zweite, gesunde Auge die kranke Seite kompensieren (bei binokularem Blick).

Sicher bekannt sind Latenzverlängerungen bei folgenden Erkrankungen: kortikalen Läsionen, vor allem im Augenfeld, bilateral frontoparietalen Läsionen, okulomotorischer Apraxie, M. Huntington, Parkinson und Alzheimer. Verkürzungen der Latenz sind lediglich bekannt bei Patient*innen mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP).

Okulomotorikstörungen bei spinocerebellären Ataxien

Die pathologischen Befunde bei Patient*innen mit spinocerebellären Ataxien können vielgestaltig sein und lassen sich nur vereinzelt zu jeweils pathognomonischen Veränderungen zusammenfassen. Viele Studien haben sich mit den okulomotorischen Befunden befasst.

G. Coarelli und Kolleg*innen messen den Augenbewegungen besondere Bedeutungen bei, da sie bereits vor anderen klinischen Manifestationen auffällig sind. Im Fall der SCA2 ist die Verlangsamung der horizontalen Sakkaden sogar korreliert mit der Länge der CAG-Repeats und der pontinen Atrophie (42).

Neurodegeneration bei SCAs betrifft vor allem den Hirnstamm, jedoch auch das Kleinhirn (58). Immunhistochemische Untersuchungen haben eine drastische Reduktion der pontinen EBN und ihrer Netzwerke gezeigt (61). Auch andere präzerebelläre nuclei sind betroffen.

Interessanterweise haben Moskovich et al. in ihrer Studie gefunden, dass hypermetrische Sakkaden (bei heterogenem SCA-Patient*innenkollektiv) häufiger sind als hypometrische. Die hypometrischen jedoch korrelierten mit einem schlechteren, funktionellen Status. Verlangsamte Sakkaden führten ebenso zu einem schlechteren funktionellen Status und konnten bei allen

Patient*innen in unterschiedlichem Ausmaß festgestellt werden. Gedeutet wurde dieser Sachverhalt so, dass die EBN des Pons im Laufe aller SCAs beteiligt sind - früher oder später (62).

Eine Untersuchung von Alexandre an verschiedenen Ataxiepatient*innen hat gezeigt, dass die häufigsten Auffälligkeiten in einer erhöhten Latenz, verminderter Sakkadengeschwindigkeit, ähnlichem Gain, jedoch erhöhter Amplitudenvariabilität bestehen. Die erhöhte Amplitudenvarianz war insgesamt die häufigste Abweichung vom gesunden Vergleichskollektiv (63). Die Patient*innen gaben als klinische Beschwerden häufig Schwierigkeiten beim Lesen an; die ermittelten Lesegeschwindigkeiten zeigten sich entsprechend reduziert im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Ebenso konnte in dieser Studie eine Korrelation zwischen Latenz und SARA-Score bestätigt werden.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Sakkaden sowohl dysmetrisch als auch verlangsamt sein können. Das Ausmaß ist sehr unterschiedlich. In der folgenden Aufzählung soll dennoch versucht werden, einen Überblick zu schaffen.

SCA 1

Eine Verlangsamung von Sakkaden wird beschrieben (37, 62, 64, 65). Weitere Analysen zeigen eine Korrelation des Ausmaßes mit der Krankheitsdauer, mit Ataxiescores und CAG-Repeatlänge (44, 45, 65).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass auch die Amplitudenvarianz deutlich erhöht war (44, 63), es zeigte sich ein Überwiegen hypermetrischer Sakkaden. Insgesamt waren die okulomotorischen Defizite nur mild ausgeprägt (60). Die Latenzen hingegen zeigten sich normal (63).

SCA 2

Alle Patient*innen weisen ausgeprägt verlangsamte horizontale Sakkaden auf (37, 44, 55, 58–62, 64–66).

Patient*innen erhalten ihre Sakkadengenauigkeit durch eine langsame Spitzengeschwindigkeit und längere Dauer der Sakkaden – so ist ein visuelles Feedback möglich. Die ursächlichen, degenerativen Veränderungen betreffen die Burst-Neuronen des Hirnstamms und die pontoerebellären Verbindungen (55). Die Ausprägung der Verlangsamung horizontaler Sakkaden hängt von der Menge der CAG-Repeats ab, scheint jedoch eine Art Sättigung zu haben (59). Eine Studie von Kim et al. behauptet, dass Blickrichtungsnystagmus (BRN) und dysmetrische Sakkaden bei der SCA 2 gar nicht vorkommen und sogar als negativ-prädiktiver Faktor gelten können. (67) Durch die starke Verlangsamung komme es nämlich dazu, dass schnelle Phasen beim Nystagmus gar nicht mehr ausgeführt werden könnten.

Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass 50% der Patient*innen eine abnormal verlängerte sakkadische Latenz aufwiesen (59). Es konnte eine Korrelation mit frontal-exekutiven Dysfunktionen nachgewiesen werden.

Als wahrscheinliche Ursache der Verlangsamung konnte in der immunhistochemischen Färbung nachgewiesen werden, dass es zu einem signifikanten Zellverlust und der Abnahme synaptischer Dichte in Arealen der EBN kommt. IBN und OPN waren normal beschaffen (61).

SCA 3

In der Studie von Bürk et al. zeigten 75% der Patient*innen normalschnelle Sakkaden (64), auch Schöls und Kolleg*innen fand selten eine Verlangsamung (37). In anderen Studien jedoch (Alexandre et al., Moskovich et al.) jedoch fanden sich verminderte Geschwindigkeiten (63). Eine mögliche Erklärung dessen liegt darin, dass der Hirnstamm erst im weiteren Verlauf der Erkrankung betroffen ist, die Verlangsamung demnach nur bei schon längerer Krankheitsdauer nachzuweisen ist.

Darüber hinaus war auch hier die Amplitudenvarianz erhöht; mehrere Autor*innen schildern ein Überwiegen der Hypometrie gegenüber der Hypermetrie. Latenz und Gain waren währenddessen normal (60, 62, 63, 67).

Im Weiteren beschrieben sind Blickrichtungsnystagmen (ebenso Rivaud-Pechou und Schöls), Ocular Flutter (hin- und herspringende Sakkaden in der horizontalen Ebene ohne intersakkadisches Intervall), Oszillationen und Square-Wave-Jerks (37, 60, 67) sowie eine sakkadierte Blickfolge (37).

SCA 6

Das Bild der Okulomotorik ist hier besonders bunt. Es werden Downbeat- und Blickrichtungsnystagmen beschrieben, darüber hinaus dysmetrische Sakkaden und ein Perverted-Head-shake-Nystagmus, periodisch-alternierender Nystagmus und Rebound-Nystagmus sowie eine sakkadierte Blickfolge ((67).

Es gibt darüber hinaus Schilderungen normaler Sakkadengeschwindigkeit (68) und eines Überwiegen der Hypometrie gegenüber der Hypermetrie (62).

Weitere Ergebnisse

Schöls und Kolleg*innen fanden heraus, dass über alle Krankheitsgruppen hinweg die am häufigsten auftretende Abweichung eine erhöhte Varianz der Amplituden war. Die Patient*innen selber klagten am häufigsten über Schwierigkeiten beim Lesen, am meisten beim Lesen von Untertiteln, was an der reduzierten Lesegeschwindigkeit lag (37).

Okulomotorikstörungen bei Multipler Sklerose

Eine Studie von Höh et al. belegt, dass 51% der Patient*innen mit MS im Laufe ihrer Diagnose an visuellen Beschwerden leiden. 33% davon sind efferent, also unabhängig von einer NNO. Die mögliche Lokalisation der Läsionen ist dabei weit gestreut: supranukleär, nukleär/internukleär, infranukleär; häufig weisen die Patient*innen eine Kombination an Defiziten auf. Als gemeinsame Endstrecke verursachen sie Störungen eines höherauflösenden, visuellen Wahrnehmungsvermögens und der Aufrechterhaltung der stabilen Umweltwahrnehmung bei Kopfbewegungen (69).

Einschränkung von Augenmotilität und Gehfähigkeit treten häufig gemeinsam auf, da sie beide durch Läsionen im Hirnstamm und Kleinhirn verursacht werden (69). Jedoch auch Augenbewegungsstörungen allein führen zu Schwindel, Gang- und Standunsicherheit. Patient*innen klagen darüber hinaus über visuelle Fatigue (Ermüdbarkeit), verschwommenes Sehen, Doppelbilder und visuelle Instabilität.

Insgesamt kommen die Augenbewegungsstörungen eher in der progressiven Phase der Erkrankung vor (es sei denn, es kommt früh im Krankheitsverlauf zu infratentoriellen Entzündungsherden).

Defizit	Klinischer Effekt
Neuritis nervi optici (NNO)	Verlängerte Latenz der Sakkaden, Visusminderung.
Internukleäre Ophthalmoplegie (INO)	Entsteht durch Läsion des medialen, longitudinalen Faszikulus (MLF). Die kontralaterale Adduktion ist eingeschränkt, ipsilateral („dissoziierter“) Abduktionsnystagmus. Konvergenz kann intakt sein.
Eineinhalb-Syndrom	Schädigung des MLF mit zusätzlicher Läsion der PPRF und/oder des Abduzens-Kernes. Ipsilateral ist das Auge horizontal vollständig gelähmt, kontralateral die Adduktion geschädigt.
Isolierte Hirnnervenlähmungen	Am häufigsten des n. abduzens – dadurch Einschränkung der Abduktion eines Auges.
Skew Deviation mit/ohne Ocular tilt reaction	Abweichung eines Auges in vertikaler Ebene. Bei der „ocular tilt reaction“ kommt es zusätzlich zu einer Verrollung der Augen. Oft wird konsekutiv der Kopf geneigt, da die subjektive Vertikale gekippt ist.
Nystagmen	Am häufigsten ist der BRN. Außerdem sind eigentlich anderen Nystagmusformen möglich vom Pendelnystagmus über Up- und Downbeatnystagmus bis hin zu rotatorischen Nystagmen.
Störung der Folgebewegungen und Sakkaden	Bei mindestens 2/3 der Patient*innen, oft bleiben sie subklinisch. Die Latenz der Sakkaden erhöht sich, die Geschwindigkeit verlangsamt sich und es kommt zu einer Dysmetrie häufig in Form hypermetrischer Sakkaden. Konsekutiv Störung der VOR-Suppression.
Dorsales Mittelhirnsyndrom	Einschränkung des Aufblicks, beim Versuch des Aufblicks Konvergenzretraktionsnystagmus, mittelweite Pupillen mit fehlender Reaktion auf Licht jedoch Pupillenverengung bei Konvergenz, Oberlidretraktion.
Sakkadische Intrusionen	“square-wave-jerks”, “makro-square-wave-jerks”, “ocular flutter”

Tabelle 5: Defektsyndrome im Rahmen einer MS [entnommen aus: Höh AE, Beisse C. Okulomotorik und multiple Sklerose. Ophthalmologie 2014; 111(8):727–32. doi: 10.1007/s00347-013-2985-9. (69) und: Cruysberg JRM. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. The Lancet Neurology 2005; 4(4):209. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70029-6. (79)]

Therapieoptionen der Ataxie

Überblick

Aufgrund der starken Beeinträchtigung der Lebensqualität betroffener Patient*innen durch die Ataxie gibt es zahlreiche Bestrebungen, diese zu therapieren.

Eine sehr treffende Zusammenfassung zum Thema Pharmakotherapien von Ataxien hat Roger Kalla verfasst:

„The treatment of cerebellar motor deficit remains difficult in both recessive and dominant cerebellar ataxias. [...] and so far no pharmacological intervention has been proven effective.“
[Die Behandlung zerebellärer Störungen bleibt schwierig, für autosomal-dominante wie -rezessive Ataxien [...]. Bisher hat sich keine Pharmakotherapie als effektiv erwiesen. Übersetzung durch die Autorin] (71)

Diese weitgehende Ratlosigkeit spiegelt sich auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wieder (34, 72, 73). Dort heißt es seit 2018 für die Friedreich- und spinocerebellären Ataxien, dass ein medikamentöser Behandlungsversuch mit Riluzol vertretbar sei (73). In zwei Studien konnte ein positiver Effekt gegenüber Placebo bewiesen werden, der sich in einem Absinken des SARA bzw. der „international cooperative ataxia rating scale“ (ICARS) zeigte (74, 75).

Operative Therapien wie Thalamotomie oder tiefe Hirnstimulation zeigen wie die restlichen medikamentösen Optionen keine belastbaren Verbesserungen. Für die Multiple Sklerose besteht immerhin die Möglichkeit einer immunmodulatorischen Therapie als Therapie der Grunderkrankung. Zur Therapie der Ataxie erhalten die Patient*innen zumeist lediglich Physio- und Ergotherapie sowie Logopädie, um die Selbstständigkeit so lange wie möglich zu erhalten oder entstandene Defizite zu kompensieren. Medikamentös müssen Behandler auf eigene Erfahrungen im Sinne von Off-Label-Therapien zurückgreifen.

Erforschte medikamentöse Therapieoptionen

(Reversible) Kalium-Kanal-Blocker

Besonders viel Literatur findet man für die Stoffklasse der Kalium-Kanal-Blocker.

Die Funktionsweise der Aminopyridine ist folgende: Sie blockieren (K_v -) spannungsabhängige Kaliumkanäle. Theoretisch erhöhen sie damit die Erregbarkeit der Neuronen (Purkinjezellen) und normalisieren deren Firing Rate. Die Zellen des Vestibulocerebellums verstärken so ihren inhibitorischen Einfluss auf die vestibulären Kerne und die zerebellären Kerne (76, 77), so zumindest die Hypothesen von Strupp et al. Alvina und Khodakhah widersprechen dem teilweise – laut ihnen wird nicht der inhibitorische Einfluss verstärkt, sondern die Präzision der Schrittmacherfunktion der Purkinjezellen erhöht (78). Dietrich et al. haben eine ähnliche Hypothese: laut ihnen beruht die Wirkung auf der Blockade der axonalen K_v -Kanäle, sodass die elektrische Weiterleitung innerhalb des demyelinisierten Nervenzelle verbessert wird (79).

Eine Untergruppe der erwähnten spannungsabhängigen Kalium-Kanäle (K1.3) konnte in inflammatorischen Infiltraten von MS-Läsionen gefunden werden. Dies könnte auch immunmodulatorische Effekte von Aminopyridinen ermöglichen, indem die Zellproliferation und proinflammatorische Zytokinsekretion inhibiert wird. Auch in einem Tiermodell der Alzheimer-Erkrankung konnte die Stoffklasse neuroprotektiv wirken mittels einer Aktivierung der Mikroglia (79). Positive Effekte auf Fatigue, das visuelle System und motorische Funktionen sind den Aminopyridinen zugeschrieben worden (79). Fampridine ist die retardierte Darreichungsform von 4-Aminopyridin und in dieser Form zugelassen für die Behandlung von Gangstörungen bei MS.

In diesem Zusammenhang erwähnt werden soll eine Studie zur Verwendung von 4-Aminopyridin (4-AP) in einem Mausmodell der SCA6: Hier konnte sich die pathologisch verminderte Firing Precision der Purkinjezellen, welche als Schrittmacherzellen dienen, erholen. In der Folge verringerte sich die Ataxie (11). Eine Studie am Mausmodell der SCA1 zeigte eine Verbesserung der motorischen Leistung durch Aminopyridine nur bei jungen Mäusen.

Eine andere Studie testete das Präparat an (humanen) Patient*innen mit SCA6; es verbesserte hier zwar den Downbeatnystagmus, jedoch nicht die Ataxie oder posturale Instabilität (80). Weitere positive Ergebnisse für Patient*innen mit Downbeatnystagmen lieferten auch Kalla et al., Claasen et al. und Strupp et al. (77, 81, 82).

Die Studienlage ergibt zusammenfassend einen deutlichen Hinweis auf Wirksamkeit der Präparate – beim Menschen insbesondere auf den Downbeatnystagmus - jedoch fehlen hochwertige Studien, die die Wirksamkeit auf Ataxie beim Menschen untersuchen.

Acetyl-DL-Leucin

Acetyl-DL-Leucin ist eine modifizierte Aminosäure, die ebenfalls auf ihre Wirksamkeit bei zerebellären Ataxien getestet wurde (83). In Frankreich wird es seit Jahrzehnten an Schwindelpatient*innen eingesetzt. In einer Fallserie von Strupp und Kolleg*innen hatte es bereits die Symptome bei degenerativer Ataxie gemindert (84). Hier wurden 13 Patient*innen unverblindet mit dem Medikament behandelt – der SARA, „spinocerebellar ataxia functional index“ (SCAFI) und die Lebensqualität besserten sich signifikant ohne nennenswerte Nebenwirkungen (NW).

In einer weiteren Studie von Schniepp, Strupp und Kolleg*innen wurde mit einem drucksensitiven Teppich die Gangsicherheit gemessen, welche sich jedoch nur beim langsamen Gehen verbesserte. Wichtig ist auch, dass sich der Gang in präferierter Geschwindigkeit nicht besserte, welche jede/r Patient*in selbst wählen konnte. Diese Studie war leider ebenso nicht placebokontrolliert und dementsprechend auch nicht verblindet (83).

Die Daten der ALCAT-Studie („Effects of Acetyl-DL-leucine on cerebellar ataxia“) sind zum jetzigen Zeitpunkt leider noch nicht veröffentlicht. Die Ergebnisse sind jedoch wissenschaftlich sehr hochwertig, handelt es sich doch um eine multizentrische, multinationale, randomisiert-doppelblinde, placebo-kontrollierte Crossover-Studie (85).

Weitere Substanzen

Azetazolamid ist ein Carboanhydrase-Hemmer (Enzyminhibitor). Da es bei den episodischen Ataxien Anwendung findet, wurde es auch für degenerative Ataxien (DA) ins Feld geführt. Von Yabe et al. wurde es an 9 Patient*innen mit SCA6 getestet (Fallserie), deren motorische Leistung sich verbesserte (86). Weitere, hochqualitative Studien fehlen jedoch.

Buspiron ist ein serotonerger 5-HT_{1a}-Rezeptor-Agonist (Anxiolytikum), welcher in einer Open-Label-Studie bereits eine anti-ataktische Wirkung gezeigt hat (87). Eine weitere (monozentrische) doppelblind-placebo-kontrollierte Crossover-Studie von Assadi et al. verwendete Buspiron und konnte im semiquantitativen ICARS keine Verbesserung des Gesamt-Scores nachweisen. Für die Teilaufgaben „Stehen mit geschlossenen Füßen“ und „Schwankungen des Körpers“ waren die Veränderungen jedoch signifikant (88). Auch in unserer GABATAX-Studie zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied, der jedoch als Placeboeffekt gewertet werden muss (1). Eine weitere, hochqualitative Studie (monozentrische, doppelblind-randomisierte, placebo-kontrollierte Crossover-Studie) dieser Arbeitsgruppe konnte keinen signifikanten Vorteil von Buspiron zeigen.

Amantadin ist ein N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonist und stimuliert die Dopamin-Freisetzung. In der (parallel-armigen, monozentrischen) doppelblind-placebo-kontrollierten Studie von Botez et al. wurden Reaktionszeit und Bewegungszeit gemessen (89). Die Parameter besserten sich in 15/29 Fälle nach Verabreichung von Amantadin, nur 1/28 nach Placebo. In der klinischen Untersuchung waren die Arme der Patient*innen weniger ataktisch, Beine oder subjektives Befinden konnten nicht gebessert werden. Die Grunderkrankungen der untersuchten Patient*innen waren Friedreich-Ataxie oder Olivopontozerebelläre Atrophie.

Memantine ist ebenfalls ein NMDA-Rezeptor-Antagonist und wird normalerweise in der Therapie der Demenz eingesetzt. In einer (unverblindeten) kleinen Studie mit lediglich zwei Brüdern mit spinocerebellärer Ataxie sowie 10 gesunden Kontrollen konnte ein Effekt der Substanz auf die Sakkaden gezeigt werden (90).

Pregabalin wurde in einer Fallserie mit ebenfalls nur zwei eingeschlossenen Patient*innen verwendet (10). Es ist wie Gabapentin (GBP) wirksam an P/Q-spannungsabhängigen-Calciumkanälen (in den Purkinjezellen). Der Kanal wird durch die Bindung modifiziert, sodass große Mengen an Calcium nach intrazellulär eintreten. Der auch in dieser Studie verwendete SARA besserte sich um 7 bzw. 8 Punkte. Die Grunderkrankung war hier jedoch keine SCA, sondern eine kortikale Kleinhirntaxie.

Pedro Braga-Neto und Kolleg*innen fassen in ihrem Review zusammen, welche weiteren Substanzen (Buspiron (88), Lithiumcarbonat, Varenicline, orales Zink, Insulin-like-Growth-Factor-1) untersucht worden sind. Die Ergebnisse sind auch hier nicht ausreichend für eine Therapieempfehlung; entweder ist der Effekt schwach oder es gibt keine Vergleichsgruppen. Die besten Ergebnisse werden mit Physio- und Ergotherapie als auch mit Logopädie erzielt.

Auch Sarva und Kolleg*innen befassten sich in ihrem umfassenden Review 2014 erneut mit Therapieoptionen degenerativer, zerebellärer Ataxien und fassen die Problematik zusammen (91): Degenerative Ataxien haben eine komplexe Pathophysiologie. Studien bestehen aus kleinen, heterogenen Patient*innengruppen und unterschiedlich langem Follow-up. Sie fassten Studien zu mehr als 21 Medikamenten zusammen, ohne eine eindeutige Handlungsempfehlung geben zu können, da die Studienlage entweder keinen positiven Effekt zeigte oder sie qualitativ zu schlecht war.

Neurostimulation

In den letzten Jahren hat sich die Methode der Neurostimulation als nicht-invasive Methode aufgetan, welche vorher vor allem am Motorkortex Anwendung fand. Ein deutlicher Vorteil ist, dass die Neurostimulation unabhängig von der Grunderkrankung die Neuroplastizität zu modellieren vermag und gut individualisiert werden kann. Zu unterscheiden sind die Methoden der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und „transcranial direct current stimulation“ (DCS). Bei der ersten Methode werden durch elektromagnetische Induktion Hirnströme generiert. Bei der DCS werden schwächere Ströme über eine längere Dauer angewandt und die Polung der Elektroden spielt eine wichtige Rolle. Es fehlen weiterhin Studien, die längerfristige Beobachtungen beinhalten. Außerdem schwierig ist die Verfügbarkeit der Geräte.

Gentherapien

Bushart et al. haben sich in ihrem Review ebenfalls umfassend mit bestehenden Therapiemöglichkeiten und theoretischen Therapieansätzen auseinandergesetzt (92). Auch sie fassen die bestehenden Therapieoptionen als frustrierend zusammen und sehen im Großen und Ganzen zwei verschiedene Optionen für die Entwicklung effektiver Therapien.

Die erste bestehe in sogenannten „gene targeting strategies“ (auf die Gene selbst abzielende Therapien): Viele autosomal-dominante Ataxien sind mit einem Toxic-Gain-of-Function assoziiert, weshalb eine Herunterregulation der mutierten Gene vielversprechend wäre und mit Oligonukleotid-basierten Strategien erfolgen könnte. Dies gilt vor allem für die Polyglutamin-Repeat-Krankheiten (SCA 1,2,3,6,7). Bei dem geplanten Gene-Silencing (eine Art Stilllegung der Gene) gestaltet sich vor allem der Transport in das ZNS und die adäquate Dosierung jedoch schwierig. Erschwerend kommt hinzu, dass aktuell über 30 SCA-verursachende Mutationen bekannt sind und die Zahl der darüber hinaus unbekanntenen Mutationen unsicher. In diesem Szenario müsste jedoch für jede Mutation eine eigene Substanz entwickelt werden (93).

Beeinflussung der gemeinsamen Endstrecke

Die zweite Option besteht in der Identifizierung gemeinsamer Endstrecken der verschiedenen SCAs als Behandlungsbasis; damit meint Bushart die gesamte Strecke nach dem veränderten Gen bis hin zum Zelltod der Purkinjezelle (92).

Bei allen (Repeat-) SCAs führen die Trinukleotid-Repeats zu aus Polyglutaminen bestehenden Proteinen, die sehr anfällig sind für eine falsche Faltung (92). Die fehlgefalteten Produkte (und manchmal bereits die Polyglutamin-Oligomere) sind toxisch für manche Zellpopulationen wie die der Purkinjezellen. Mögliche Ansatzpunkte ergeben sich z.B. an den Chaperonen oder Heat-Shock-Proteins (HSP, die an der intrazellulären Proteinprozession beteiligt sind), oder auf Ebene der Ribonukleinsäuren (RNA). Eine Notwendigkeit für solche Interventionen besteht jedoch in dem sehr frühen Therapiebeginn – weshalb sie als unpraktisch anzusehen sind.

Über den RNA- und Proteinhaushalt der Zelle hinaus bleibt noch die Beeinflussung der Funktionsweise der Purkinjezelle. Purkinjezellen weisen physiologisch einen hohen Calciumfluss nach intrazellulär auf, der mit spontanem, repetitiven Generieren von Aktionspotenzialen

assoziiert ist (Schrittmacherzellen). Bei der SCA scheint die Purkinjezelle eine verringerte Kontrolle über intrazelluläre Calciumlevel zu haben. Mutationen des Calciumkanals CACNA1A resultieren sowohl in SCA6 als auch in episodischer Ataxie Typ 2 (94, 95). In einem Mausmodell für SCA1 konnte ein Calciumkanal ausgeschaltet werden, der bei Aktivierung für einen Einstrom von Calcium sorgt (96). Dies sorgte (infolge verminderter, intrazellulärer Calciumlevel) für eine bessere motorische Leistung und eine verbesserte Morphologie der Dendriten (92).

Ein Einfluss von gestörter Calcium-Homöostase konnte weiterhin nachgewiesen werden bei SCA1,2,7 (92). Ataxin-2 und -3 (bei SCA 2 und 3) interagieren direkt mit dem Inositol-Triphosphat-Rezeptor, welcher den Calciumeinstrom in die Zelle vereinfacht - auch hier handelt es sich also um ein zu hohes, intrazelluläres Calciumlevel (97). Eine sich daraus ergebende Therapieoption ist, auf unterschiedlichen Wegen das intrazelluläre Calcium zu reduzieren.

Insgesamt scheint ein Eingreifen der Therapie in die gemeinsame Endstrecke kurz- und mittelfristig erreichbarer als das oben erwähnte Gene-Silencing, jedoch steht für keinen der dargestellten Angriffspunkte - von RNA über Proteinhaushalt oder Calciumregulation - bisher ein Medikament zur Verfügung. Somit bleiben auch diese Überlegungen vorerst theoretisch. Einschränkend muss in jedem Fall angemerkt werden, dass bei einer degenerativen Erkrankung wie der spinocerebellären Ataxie nach Manifestation immer nur die Restfunktion der noch erhaltenen Zellen verbessert werden kann und somit das Voranschreiten der Erkrankung bestenfalls aufgehalten.

Gabapentin

Ein Calciumkanalblocker - die Lösung?

Aus unserer Sicht ist Gabapentin ein vielversprechendes Präparat, dessen Wirksamkeit näher untersucht werden sollte: es ist in der Regel gut verträglich, hat seine Wirksamkeit bei okulomotorischen Störungen wie dem erworbenen Pendelnystagmus erwiesen und greift positiv in die oben erwähnte Calcium-Homöostase ein. In der Ambulanz für Ataxien der Neurologischen Poliklinik der Charité konnten über mehrere Jahre positive Erfahrungen in seiner Off-Label-Anwendung in der Behandlung degenerativer Ataxien, vor allem spinocerebellärer Ataxien, gemacht werden.

Entwicklung, Indikation und Dosierung

Gabapentin wurde ursprünglich zur Therapie von Spastiken und polysynaptischen spinalen Reflexen entwickelt (98).

Medikamente mit dem Wirkstoff Gabapentin sind für die Mono- oder Zusatztherapie einfacher und komplex-fokaler, epileptischer Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung im Kindes- und Erwachsenenalter (ab 6 Jahren), sowie die Behandlung neuropathischer Schmerzen bei Erwachsenen zugelassen (99, 100). Das Medikament ist verschreibungspflichtig und wurde auf seine Langzeitverträglichkeit hin geprüft. In Untersuchungen zeigte sich keine unmittelbare Korrelation zwischen Plasmakonzentration und Wirksamkeit oder zwischen Plasmakonzentration

und Verträglichkeit, sodass eine individuelle Dosisfindung innerhalb einer Tagesgesamtdosis von 300 bis 3600mg in der klinischen Praxis durchgeführt werden muss und Spiegelkontrollen nicht sinnvoll sind.

In klinischen Studien lag die wirksame Dosis bei 900-3600mg/d. Auch Dosierungen bis 4800mg/d wurden gut vertragen. Die Tagesdosis sollte auf drei Gaben verteilt werden. Nicht wirksam gilt Gabapentin bei primär-generalisierten Anfällen und kann diese bei manchen Patient*innen sogar verstärken (100).

Pharmakokinetik

Die maximale Plasma-Steady-State-Konzentration wird nach 2,7 h erreicht (bei 300 mg-Kapseln). Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 60 % und nimmt mit Anstieg der Dosis ab. Maximale Plasmaspiegel nach einer einmaligen Anwendung zeigen sich ca. 3 h nach oraler Einnahme, unabhängig von der eingenommenen Dosis. Nach wiederholter Einnahme zeigen sich maximale Plasmaspiegel bereits nach ca. 2 h. Bei Verabreichung von drei Tagesdosen wird der Steady-State nach 1 bis 2 Tagen erreicht. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss. Gabapentin wird nicht an Plasmaproteine gebunden und hat ein Verteilungsvolumen von 57,7 Liter. Etwa 20% der Steady-State-Dosis ist im Liquor nachweisbar. Es gibt keinen Hinweis für eine Metabolisierung von Gabapentin beim Menschen und keinen Hinweis auf Enzyminduktion im Körper oder Enzyminduktion von für die Metabolisierung anderer Medikamente verantwortlichen Enzymen. Die Elimination erfolgt ausschließlich unverändert über die Niere, die Eliminationshalbwertszeit beträgt dabei dosisunabhängig ca. 5-7 h. Durch Hämodialyse kann Gabapentin entfernt werden (84).

Wirkmechanismus

Die natürliche Permeabilität für Gabapentin an körperlichen Membranen ist gering (98). Gabapentin besitzt - anders als der Name vermuten lässt - keine Affinität für GABA-A-/GABA-B-Rezeptoren. Eine Bindung findet an der Alpha-2-Delta-Untereinheit von spannungsabhängigen Calciumkanälen statt (L-Typ-spannungsabhängige Calcium-Kanäle).

Der genannte Calciumkanal befindet sich nicht nur im Gehirn sondern auch in anderen Geweben wie Skelettmuskel, Herz und Lunge und enthält mehrere Untereinheiten. Insgesamt gibt es mindestens 3 Untereinheiten: Alpha-1 (formt die Pore), Alpha-2-Delta und Beta. Skelettmuskeln haben zusätzlich eine Gamma-Einheit. Außer Gabapentin binden alle anderen Liganden an die Alpha-1-Untereinheit. Die Alpha-2-Delta-Untereinheit, welche für uns also wichtig ist, wird durch ein einziges Gen codiert. Der Calcium-Durchfluss durch Alpha-1 (die Pore) wird durch die Bindung an Alpha-2-Delta- oder Beta-Untereinheit verachtfacht bis verzehnfacht. Durch Bindung an beide kann der Calcium-Durchstrom ver Hundertfacht werden (98).

Gabapentin bindet an der Untereinheit und inhibiert so ihre verstärkende Wirkung, Calcium dringt vermindert in die Zelle ein. Die Bindung von Gabapentin ist in den äußeren Schichten des Kortex am höchsten. Präziser gesprochen ist sie dort am höchsten, wo exzitatorischer Input ist. Auch im Zerebellum ist das so; es handelt sich um die molekulare Schicht. Die Bindung findet dabei in Neuronen statt und nicht in der Glia (98).

Nebenwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören: Schwindel, Somnolenz, Verwirrtheit. Verstärkt wird dies durch die Einnahme von Opioiden. Weniger häufig sind zahlreiche andere Nebenwirkungen verzeichnet: Leukopenie, Pneumonie, Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen, Otitis media, Anorexie oder gesteigerter Appetit, Feindseligkeit, Affektlabilität, Depressionen, Ängste, Nervosität, Ataxie, Sehstörungen, Vasodilatation, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung, Fieber, periphere Ödeme, Gewichtszunahme. Ältere Patient*innen leiden besonders häufig unter Nebenwirkungen in Form von Somnolenz, peripheren Ödemen und Asthenie (84).

Studienlage zur Wirksamkeit von Gabapentin

Auf die meisten Studien wird in der Diskussion nochmal deutlich detaillierter eingegangen (siehe „Vergleich mit anderen Studien“). Trotzdem sollen die Studien hier schon einmal Erwähnung finden.

Eine Studie von Massella und Kolleg*innen am Mausmodell konnte zeigen, dass Gabapentin die motorische Leistung (gemessen an der Latenz, beim „RotaRod-Test“ vom Laufrad zu fallen) von Ataxie-Defektmäusen verbesserte. Trotzdem entsprach ihre Leistung nicht der gesunder Mäuse (101).

Gazulla und Kolleg*innen führten 2004 eine Studie an 10 Ataxiepatient*innen durch. Klinische Endpunkte der Studie waren verschiedene Einzelitems des ICARS. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung der Einzelitems nach Einzeldosis wie auch nach Dauermedikation über vier Wochen.

Eine Studie von Nakamura et al. an Patient*innen mit SCA6 hat keine signifikante Besserung beweisen können, jedoch Verbesserungen im ICARS und posturalen Tests, die bei immerhin 5 bzw. 6 von den 11 Patient*innen mehr als 10% gebessert waren im Vergleich zum Ausgangsniveau.

In gleich zwei verschiedenen Studien wurde die Wirksamkeit von Gabapentin und Memantine auf Okulomotorik untersucht.

Die erste wurde von Starck et al. an Patient*innen mit erworbenem Pendelnystagmus durchgeführt: 11 Patient*innen mit MS erhielten entweder Memantine (40-60mg) oder Gabapentin (1200mg/d). Von den untersuchten 20 Augen besserten sich 11 durch die Einnahme von Gabapentin. In 3/20 Augen sistierte der Nystagmus vollständig (102).

Die zweite Studie von McLean und Kolleg*innen untersuchte sogar 48 Patient*innen mit kongenitalem Nystagmus. Die Subgruppe der Patient*innen mit idiopathisch-kongenitalem Nystagmus profitierte signifikant von der Einnahme von Memantine oder Gabapentin. Nach dem Absetzen der Medikamente verschwand die Besserung. Auch die sekundären Endpunkte Nystagmusintensität und Foveation sowie subjektive Patient*innenbeurteilung (Visus) verbesserten sich (103).

In ihrem Review zur Therapie bei Nystagmen bestätigen Thurtell et al. die Wirksamkeit von Gabapentin auf den erworbenen Pendelnystagmus (104). Neben den beiden Vergleichsstudien mit

Memantine führen sie hier auch Studien zum Vergleich mit Vigabatrin und Baclofen an, in denen Gabapentin jeweils positiv abschneidet (105).

In der Ataxie-Sprechstunde der Neurologischen Poliklinik (Charité Campus Mitte) konnten über mehrere Jahre gute Erfahrungen in der Off-Label-Therapie der zerebellären Ataxie mit Gabapentin gesammelt werden.

Fragestellung und Hypothese

Einen positiven Effekt von Gabapentin auf Ataxien zu beweisen oder zu negieren ist Ziel der GABATAX-Studie.

Die Hypothese der Studie ist: Gabapentin führt zu einer Besserung der Symptome einer zerebellären Ataxie bei degenerativen und entzündlich bedingten ZNS-Erkrankungen.

Dementsprechend ist die Änderung der SARA-Ataxieskala nach Gabapentinbehandlung im Vergleich zu Placebo signifikant größer. In einer weiteren Promotion wird hierzu die Auswertung des SARA erfolgen (1).

Gegenstand der vorliegenden Promotion soll die isolierte Auswertung der okulomotorischen Parameter sein. Hier definieren wir die Endpunkte der klinischen Studie wie folgt: Durch Gabapentinbehandlung ändern sich die Sakkadenparameter Spitzengeschwindigkeit, sakkadische Latenz, Gain und/oder absoluter AF signifikant. Wir erwarten dabei eine Zunahme der Geschwindigkeit, Abnahme des AF sowie Veränderung des Gains - sodass er dem Wert 1 näher kommt - als auch eine Abnahme der sakkadischen Latenz.

Ein Vergleich mit Placebo ist ethisch gut vertretbar und sinnvoll, da es keine etablierte Standardtherapie der Ataxie gibt (siehe weiter oben). Das Ergebnis könnte im positiven Falle eine Indikationssicherung für die Substanz Gabapentin für die Verschreibung bei Ataxien bahnen und außerdem zu der Implementierung eines Therapiestandards für Ataxien beitragen. Sollte sich das Medikament als wirksam erweisen, sollte darüber hinaus im Bereich des Wirkmechanismus weiter geforscht werden, um eventuell weitere Therapiemöglichkeiten zu erschließen. Im negativen Falle ist die Aussage nicht weniger bedeutend, da mit Hilfe der Studie eine saubere Trennung von Therapie- und Placeboeffekten erfolgen kann: dann sollten etwaige Off-Label-Therapieversuche unterbleiben, um die Patient*innen nicht der erhöhten Gefahr von Nebenwirkungen auszusetzen.

Methoden

Patient*innenkollektiv

72 Patient*innen wurden zwischen 2010 und 2014 im Rahmen der Studie in zwei verschiedene Studiengruppen eingeschlossen. Das Alter der Patient*innen betrug zwischen 24 und 77 Jahre, im Mittel 52 Jahre. 42% waren weiblich, 58% männlich. Geschlecht und Alter wurden nicht gematcht. Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit von Gabapentin oder Nebenwirkungen sind zwischen Frauen und Männern nicht bekannt. Weitere demografische Daten wurden nicht erhoben.

Die erste Gruppe bestand aus Patient*innen mit Degenerativen Ataxien (DA), unterschieden wurde hier in Patient*innen mit autosomal-dominanten zerebellären Ataxien (23/36 Patient*innen) und sporadische Ataxien unbekannter Ätiologie im Erwachsenenalter (SAOA; 13/36 Patient*innen). Das gesamte Patient*innenkollektiv der DA wurde über die Ataxie-Sprechstunde der Neurologischen Poliklinik der Universitätsmedizin Charité Campus Mitte rekrutiert.

Die zweite Gruppe bestand aus Patient*innen mit entzündlich bedingter, zerebellärer Ataxie im Rahmen einer MS), angewandt wurden dabei die McDonald-Diagnosekriterien von 2010. Die Patient*innen dieser Gruppe wurden auf verschiedenen Wegen rekrutiert: durch direkten Kontakt in einer der neurologischen Sprechstunden der MS-Ambulanz (Neurologische Poliklinik, Charité Campus Mitte), durch Teilnahme an anderen Studien im Neuro-Cure-Research-Center der Charité Mitte oder durch Flyer, welche in Berliner Praxen ausgelegt wurden.

Eine gesunde Kontrollgruppe für die Messungen gab es nicht.

Studiendesign

Es handelt sich um eine doppelblind-randomisierte Studie in zweiarmig-parallelem Design. Jeweils die Hälfte jeder Gruppe (18 Patient*innen) erhielt ein Placebo, die andere Hälfte erhielt Gabapentin. Die Randomisierung in die Gruppen Verum oder Placebo geschah vor Rekrutierung der Patient*innen durch die Apotheke, welche die verblindeten Studienmedikamente vor Rekrutierung der Patient*innen zubereitete und an das Studienbüro auslieferte.

Das Studiendesign war darüber hinaus prospektiv und monozentrisch. Es handelte sich um eine Therapiestudie der Phase IV. Die GABATAX-Studie ist unter der ID DRKS00000269 beim Deutschen Register klinischer Studien eingetragen und unter der ID 2008-005167-33 in der EudraCT-Datenbank. Die Ethik-Kommission des Landes Berlin gab unter der Vorlage Nummer ZS EK 11 425/09 am 29.03.2010 ein positives Votum ab.

Angestrebt wurde gemäß der Hypothese eine SARA-Verbesserung in der Verumgruppe nach 7 Wochen Behandlung um mindestens zwei Punkte mehr als in der der Placebogruppe (= primärer Zielparameter, nicht Teil dieser Monographie (1)). Sekundäre Zielparameter waren eine Verbesserung im UHDRS Teil IV (ebenfalls nicht Gegenstand dieser Monographie) und die Änderung sekundärer, okulomotorischer Zielparameter (= expliziter Gegenstand dieser Monographie):

Steigerung der Spitzengeschwindigkeit (Peak-Velocity, pV) bei der Ausführung von Sakkaden, Reduktion des Amplitudenfehlers (AF), Verbesserung des Gains (gleichbedeutend mit einer Annäherung an 1), Reduktion der Sakkadenlatenz nach dem Stimulus (Saccadic Latency, sacc.Lat.).

Studienmedikation

Die Packungen waren mit fortlaufenden Nummern beschriftet (001 bis 036), davor ersichtlich war jeweils die Kennzeichnung der Gruppe (M für Patient*innen mit Multipler Sklerose, D für Patient*innen mit Degenerativer Ataxie). Die Packungen wurden den Patient*innen verschlossen übergeben, ein Aufdosierungsplan wurde ihnen ausgehändigt und im Rahmen der ersten Visite mit den Patient*innen besprochen. Eine telefonische Rücksprache bei Fragen war für die Studienteilnehmer*innen zu jeder Zeit möglich.

Die Medikamentenpackungen mit Verum enthielten Kapseln mit Gabapentin in verschiedenen Behältnissen, welche bereits gemäß des Aufdosierungsplans vorbeschriftet waren mit der jeweiligen Woche. Das Placebopräparat enthielt äußerlich identische Kapseln, die außer dem Wirkstoff Gabapentin identische Inhaltsstoffe beinhalten, namentlich Laktose-Monohydrat, Maisstärke und Talkum. Die Kapselhülle bestand aus gereinigtem Wasser, Natriumdodecylsulfat und Gelatine.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren Folgende: durchgeführte Patient*innenaufklärung und schriftliche Einwilligung darin, Alter über 18 Jahre und unter 75 Jahre, Dauer der Ataxie bei DA über mindestens ein Jahr und bei MS über mindestens 3 Monate (Anwendung der McDonald-Kriterien von 2010), aktuell kein vorliegender MS-Schub (seit mindestens einem Monat), bei Frauen vor der Menopause hocheffektive Kontrazeption. Einmalig wurde eine 77jährige Patient*in eingeschlossen.

Zum Zeitpunkt der ersten Visite wurde die Patientin/der Patient ausdrücklich über die Durchführung der Studie sowie potenzielle Risiken der Untersuchung und der Medikamenteneinnahme aufgeklärt. Ihr/sein Einverständnis gab sie/er schriftlich und mündlich und konnte es jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien bezogen sich auf unterschiedliche Aspekte.

Die erste Gruppe betrifft gesundheitliche Aspekte: vorliegende Schwangerschaft oder Stillzeit, fehlende Gehfähigkeit auch mit Unterstützung, akute oder chronische Pankreatitis,

Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin über 1,2mg/dl, Leberinsuffizienz mit einer Serum-Gamma-GT größer gleich dem Dreifachen der Norm, Allergien oder Kontraindikationen gegen Gabapentin.

Die zweite betrifft mögliche Störfaktoren: gleichzeitige Einnahme von Morphin, Pregabalin oder Naproxen, Alkoholabusus in den letzten 10 Jahren, Teilnahme an einer anderen Therapiestudie bis zu 2 Monate vor und während der geplanten Teilnahme an der GABATAX-Studie, Einnahme von Gabapentin im letzten Monat.

Für die okulomotorische Untersuchung galten darüber hinaus weitere Kriterien, um Verzerrungen des Ergebnisses auszuschließen: Bekannte neuro-ophthalmologische Grunderkrankungen, bereits bestehende Gesichtsfelddefekte, Fehlsichtigkeit von größer gleich 3 Dioptrien, regelmäßige Einnahme anderer Antikonvulsiva wie Benzodiazepinen, Valproat, Carbamazepin, Oxcarbazepin.

Eine Teilnahme war außerdem nicht möglich, wenn eine Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung bestand. Ein Studienausschluss ergab sich auch durch eine signifikante Veränderung von Laborparametern, die bei jeder Visite erhoben wurden. Die laborchemischen Kontrollen umfassten bei allen drei Visiten Serum-Kreatinin, Lipase, Gamma-GT und ein kleines Blutbild.

Studienablauf

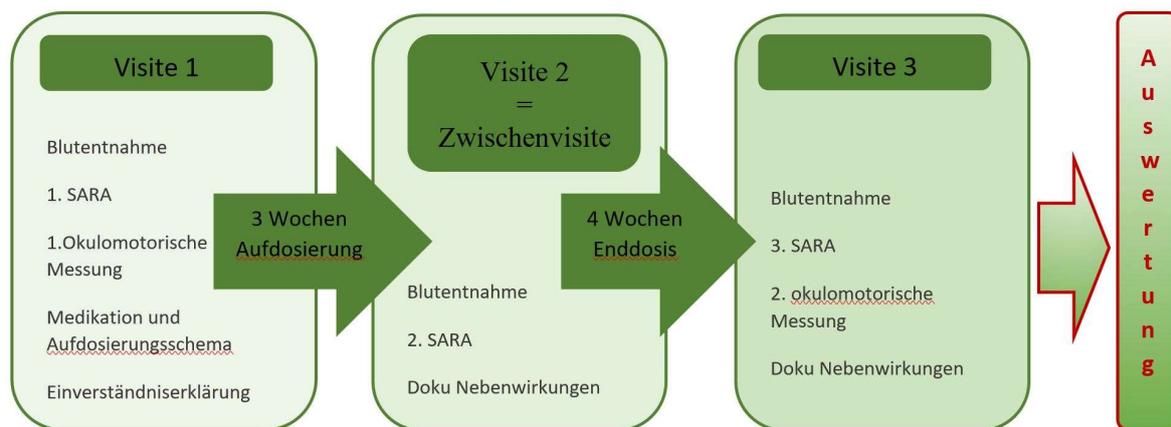


Abbildung 6: Studienablauf

Erste Visite

In der ersten Visite erfolgte eine klinische Untersuchung in Form der Erhebung des SARA, welche videografisch festgehalten wurde, sowie die erste okulomotorische Messung.

Blut der Patient*innen wurde peripher-venös entnommen; wenn sich die Werte unauffällig gestalteten und die/der Patient*in somit endgültig in die Studie eingeschlossen werden konnte, begann sie/er am nächsten Tag mit der Einnahme der Studienmedikation. Sollten sich aus der Blutentnahme Kontraindikationen ergeben haben, wurde die/der Patient*in telefonisch informiert.

Die/der Studienteilnehmer*in erhielt im Rahmen der ersten Studienvisite ihre/seine Packung der Studienmedikamente, welche klar beschriftet war und separate Verpackungen für Aufdosierungs- und Erhaltungsphase enthielt. Das Aufdosierungsschema wurde ihr/ihm erklärt. Die individuelle Dosisfindung im Rahmen der Aufdosierung geschah durch die Patient*innen selbstständig. Bei für sie/ihn nicht tolerierbaren Nebenwirkungen sollte sie/er die Dosis reduzieren und telefonisch Rücksprache mit dem Studienteam halten. Bei komplikationsloser Aufdosierung war die volle Dosis von 1800mg Gabapentin pro Tag, aufgeteilt auf drei Einzeltagesdosen (600mg 1-1-1), nach Ablauf von drei Wochen erreicht. Sollten Nebenwirkungen aufgetreten sein und die/der Patient*in somit die Dosis nicht voll ausgeschöpft haben, war die individuelle Enddosis dementsprechend früher erreicht.

Zweite Visite

Nach drei Wochen fand Visite 2, eine Zwischenvisite statt. Auch bei dieser wurde peripherenvenöses Blut entnommen (zur Kontrolle der Laborparameter) und ein SARA erhoben. Eine okulomotorische Messung erfolgte nicht.

Die/der Studienteilnehmer*in nahm anschließend die ermittelte Enddosis über weitere 4 Wochen ein, dann folgte die Abschlussvisite.

Dritte Visite

Zu diesem Zeitpunkt, nach insgesamt sieben Wochen Studiendauer, fand wieder eine vollständige Untersuchung mit SARA und okulomotorischer Untersuchung statt. Ebenso wurde erneut Blut entnommen (Laborkontrolle) und die restliche Studienmedikation bzw. die Packungen derer eingesammelt. Bei der Zwischen- und der Abschlussvisite wurden eventuelle Nebenwirkungen erfragt und dokumentiert.

Eine Auswertung des SARA und der okulomotorischen Daten geschah erst nach Beendigung der Studie inklusive Entblindung.

Messungen

Okulomotorik

Jazz-novo-Multisensor®

Die okulomotorischen Messungen wurden durch den Jazz-novo-Multisensor® aufgezeichnet (JAZZ-novo®, OberConsulting, Poznan, Polen). Es handelt sich um ein portables Gerät mit wenig Gewicht, das auf dem Kopf der Patient*innen montiert wird.

JAZZ-novo multisensor measurement system



Abbildung 7: OberConsulting JAZZ-novo-Multisensor® [Bild mit freundlicher Genehmigung von OberConsulting]

Der Jazz-novo-Multisensor® erlaubt die Aufzeichnung von Augenbewegungen in sehr guter räumlicher und zeitlicher Auflösung. Das Bestreben, die Interaktion von Piloten in einem Cockpit besser zu verstehen und mehr über deren Lernprozesse zu erfahren, führte ursprünglich zu seiner Entwicklung. Die Aufzeichnung umfasst die horizontalen und vertikalen Augenbewegungen. Ein deutlicher Vorteil des Jazz-novo-Multisensor® liegt in der praktisch nicht vorhandenen Invasivität. Die Technik wurde zum Beispiel von Finke et al. bereits verwendet (106).

Neben den Augenbewegungen können noch weitere Signale aufgezeichnet werden: Audiosignale, Kopfbewegungen und Beschleunigung des Kopfes in unterschiedlichen Axen. Diese spielen für die vorliegende Arbeit jedoch keine Rolle. Verarbeitet wurde zusätzlich jedoch ein Bildschirmsignal, welches per Glasfaserkabel vom Aufgabenbildschirm übertragen wurde.

Die Messung der Augenbewegungen erfolgt mit dem Jazz-novo-Multisensor® durch direkte Infrarot-Okulographie, welche durch den Cyclo-ODS-Sensor gewährleistet wird. Die Sensoren sind zwischen den Augen im Nasenwinkel angebracht, dort sind sie für die Patient*innen nicht sichtbar und engen das Gesichtsfeld nicht ein. Es muss nach dem Aufsetzen der Brille keine mechanische Adjustierung vorgenommen werden, alle Korrekturen werden automatisch durch ein Software-Kontrollsystem vorgenommen. Ein Automatic-Gain-System sorgt dafür, dass die unterschiedliche Physiognomie der Nase und der Augen verschiedener Patient*innen kompensiert werden. Die inneren Kanti der Augen werden für die Messung durch Infrarotlicht geringer Intensität beleuchtet. Je nachdem, in welcher Position sich die Augen schließlich befinden, wird ein unterschiedlich großer Anteil des Lichts reflektiert. Daraus kann die Augenposition errechnet werden. Dafür ist eine initiale Kalibration notwendig, die im Rahmen dieser Studie in jeder Visite erfolgte. Der ODS-Sensor misst die Bewegungen des rechten und des linken Auges – sie werden addiert und anschließend gemittelt. Die Messmethode ist aktuell Standard in der Klinik der Elektronystagmographie (ENG). Horizontal können durch den Sensor 35 Grad nach rechts als auch nach links erfasst werden. Vertikal können jeweils 20 Grad erfasst werden. Das Gerät misst standartmäßig die horizontalen und vertikalen Augenbewegungen mit einer Aufzeichnungsrate von 1000Hz.

Zwei verschiedene Computer-Applikationen haben bei der Verarbeitung der Daten Verwendung gefunden: Mit dem Jazz-Recorder® wurden die Signale des Sensors empfangen und aufgezeichnet. Die Speicherung erfolgt in binärem Format. Mit dem Jazz-Manager® werden die Aufzeichnungen angesehen, geschnitten und exportiert.

Visuelle Aufgaben

Zur Messung der Sakkaden wurden den Patient*innen definierte Stimuli auf einem Monitor vorgegeben (sog. Aufgabenmonitor, Aufgabe vorher programmiert in MATLAB®). Der Proband saß währenddessen vor einem 22Zoll-Monitor mit einer 110Hz-Rate. Als Stimulus diente ein weißer Punkt auf schwarzem Bildschirm, der weiße Punkt hatte eine Helligkeit von 12 Candela/Quadratmeter, der homogen-schwarze Hintergrund eine Helligkeit von 1 Candela/Quadratmeter. Das Experiment fand in einem sonst abgedunkelten Raum statt.

Die/der Patient*in erhielt die Instruktion, dem Punkt zu folgen - so schnell und exakt wie möglich. Dazu durften nur die Augen (Bulbi) bewegt werden, der Kopf der Patient*innen war durch eine Kinnstütze stabilisiert und gleichzeitig immobilisiert (und die/der Patient*in war entsprechend instruiert worden). Vor der eigentlichen Aufgabe wurden die verschiedenen großen Sakkaden kalibriert. Gemessen wurden nur Prosakkaden, keine Antisakkaden. Der leuchtende Punkt erschien in 5°-, 10°- oder 15°-Abweichung von der Mittelposition in einer fest programmierten Reihenfolge. Jede/r Patient*in musste 30 dieser Sakkaden vollführen, in deren Anschluss er jeweils durch den Punkt wieder in die Mittelposition zurückgeführt wurde. Somit ergeben sich pro Patient*in pro Aufgabendurchgang 60 Sakkadenbewegungen, die zur Auswertung herangezogen werden können.

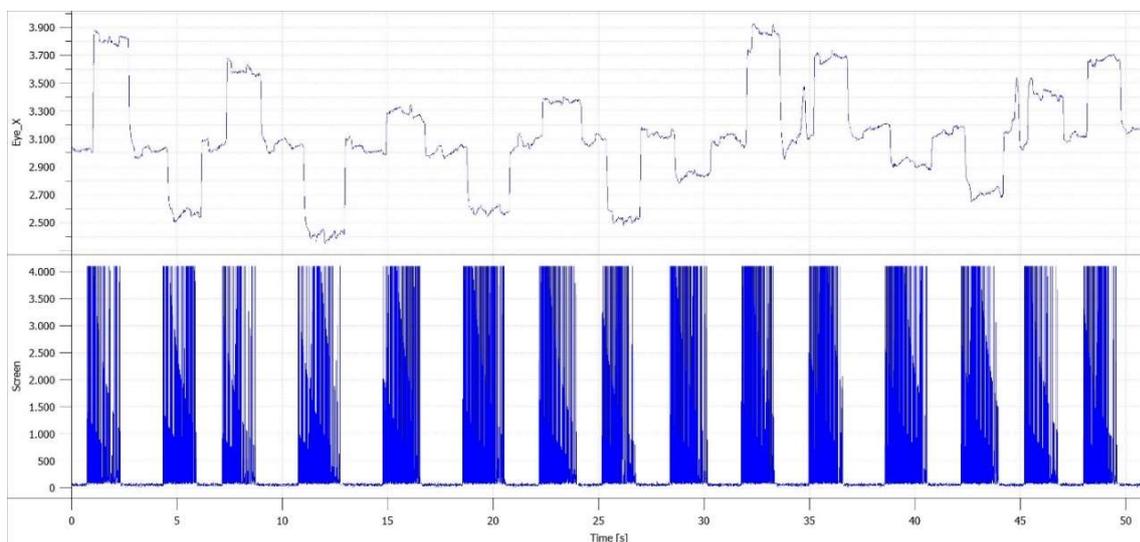


Abbildung 8: Browserfenster des JAZZ-Manager®. Aktuell sichtbar die horizontalen Augenbewegungen und das Bildschirmsignal

Die Daten wurden jeweils vor Beginn der Studienmedikation (Visite 1, Visit1 genannt) und nach 7 Wochen (Visite 3, für die okulomotorische Untersuchung jedoch Visit2 genannt) erhoben.

Weitere Verarbeitung der Daten – Ermittlung der grundlegenden Parameter

Prinzipiell erfolgt das Erkennen und Markieren der Sakkaden durch die Jazz-Manager®-Software automatisch.

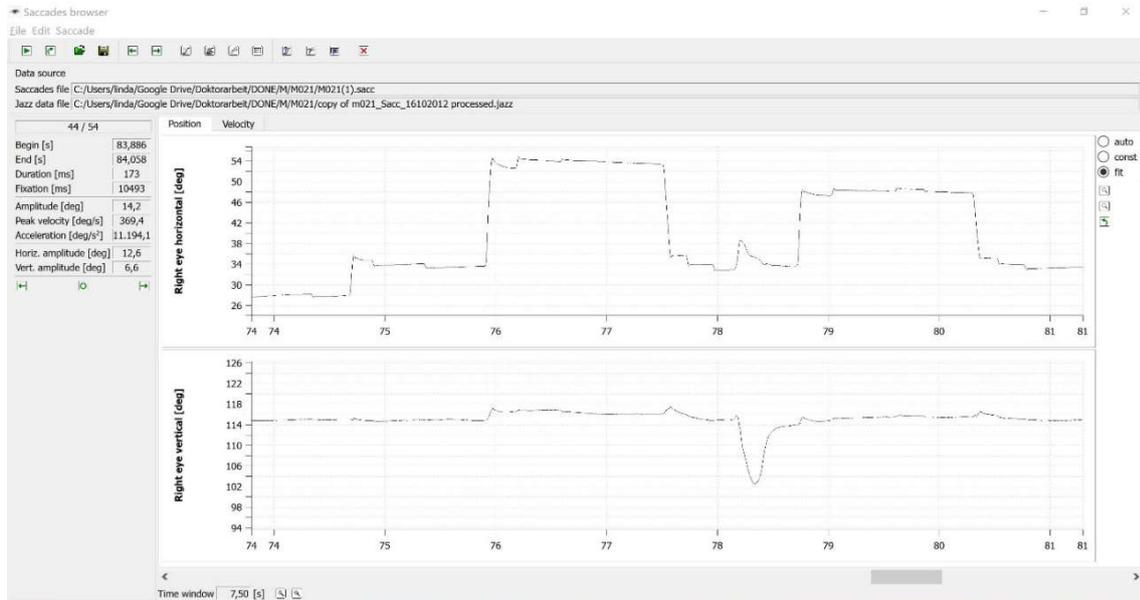


Abbildung 9: Beispiel aus dem Sakkadenmanager, in dem oben wieder die horizontalen Augenbewegungen dargestellt sind. Automatische Erkennung und auch manuelles Markieren möglich.

Bei einigen Patient*innen mussten die Sakkaden jedoch aufgrund der gestörten Okulomotorik oder Aufmerksamkeitsproblemen teilweise manuell ausgewertet werden oder sogar Sakkaden aus der Auswertung gestrichen werden, da eine Auswertung unmöglich war. Wenn dies auf mehr als 50% der Sakkaden zutraf, wurde die komplette Visite für nicht-auswertbar erklärt.

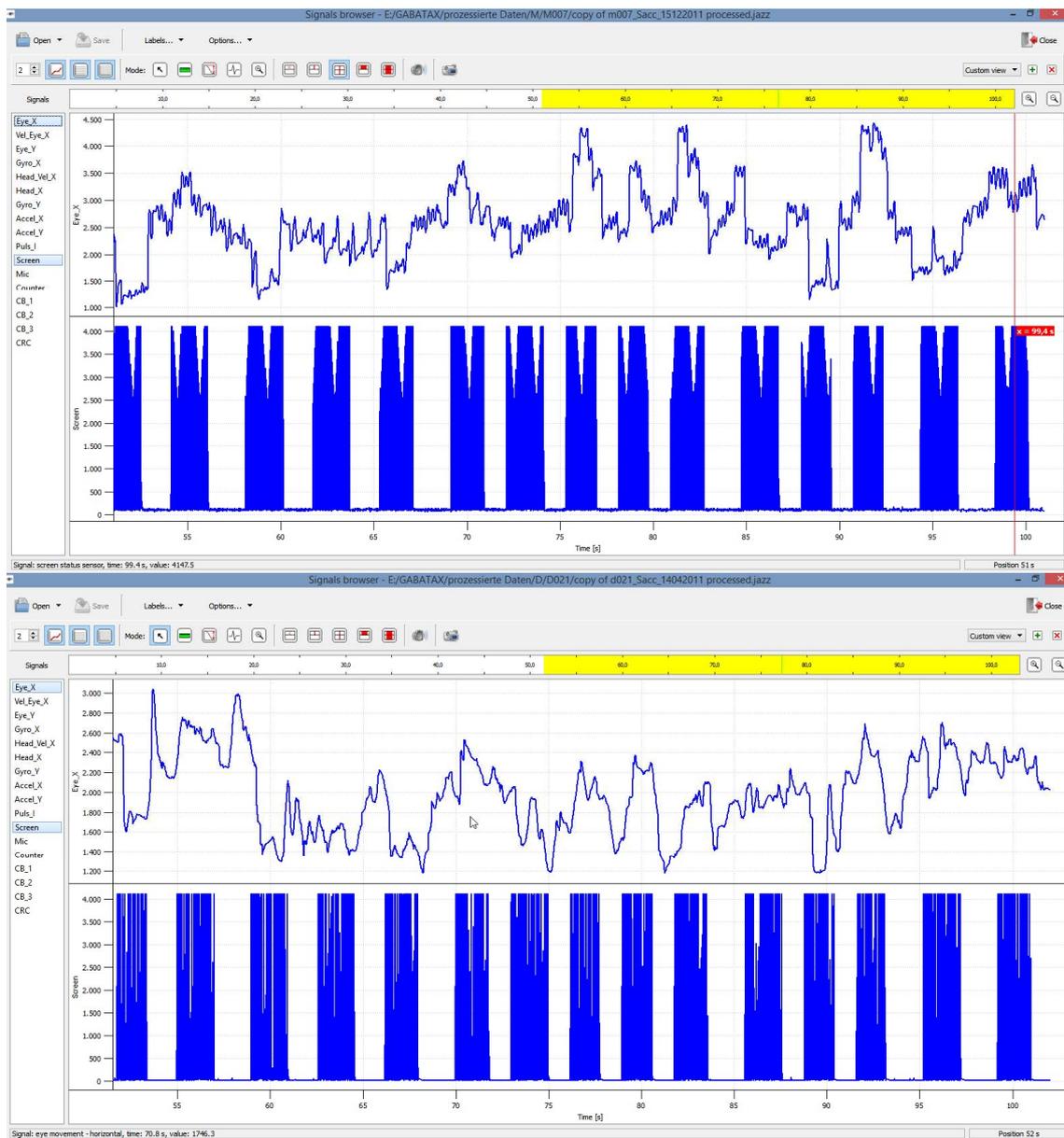


Abbildung 10: Dateien mit unmöglicher Auswertung, da die Sakkaden nicht sicher abgegrenzt werden können

Die Saccadic Latency wurde definiert als die Differenz zwischen Stimulus und Beginn der korrespondierenden Sakkade (definiert über die Geschwindigkeit mit der Grenze von $30^\circ/s$, siehe Einleitung). Die Software erlaubt einen Export der Daten in Form einer Textdatei, in der jede einzelne (im Sakkadenbrowser markierte) Sakkade beschrieben wird.

M002(1) saccades.txt - Editor

Datei Bearbeiten Format Ansicht Hilfe

Saccades file E:\GABATAX\2015 Auswertung derprozessierten Daten\DONE\M\M002\M002(1).sacc
 Eye signal file E:\GABATAX\prozessierte Daten\M\M002\copy of m002_Sacc_30083011 processed.jazz
 Sampling frequency 1000
 Detection type Monocular
 Horizontal eye position calibration factor 58,400000
 Vertical eye position calibration factor 100,000000

num	start [s]	end [s]	dur [ms]	fix [ms]	amp [deg]	peak_vel [deg/s]	accel [deg/s ²]	amp_horz [deg]	amp_vert [deg]
1	0,718	0,809	92	718	14,3	290,0	20800,2	14,0	-3,0
2	2,254	2,548	295	1445	13,1	244,4	6983,5	-12,8	2,7
3	4,251	4,416	166	1703	9,9	215,6	5390,9	-9,6	2,2
4	5,719	5,815	97	1303	10,0	264,2	16496,2	9,8	-1,9
5	7,090	7,194	105	1275	9,2	215,5	10260,1	9,0	-2,0
6	8,593	8,838	246	1399	9,6	193,8	3727,6	-9,3	2,2
7	10,646	10,802	157	1808	12,7	256,0	7529,2	-12,4	3,0
8	12,593	12,690	98	1791	13,9	297,1	16789,5	13,6	-2,9
9	14,594	14,667	74	1904	5,4	162,7	12275,7	5,3	-1,2
10	16,400	16,483	84	1733	6,4	176,8	11897,0	-6,1	1,7
11	18,495	18,646	152	2012	10,4	224,6	5478,8	-10,1	2,5
12	20,427	20,511	85	1781	9,0	243,5	11701,8	8,9	-1,7
13	21,944	22,015	72	1433	5,2	162,6	10477,8	5,1	-1,0
14	23,827	23,927	101	1812	5,4	142,3	11371,6	-5,2	1,5
15	25,117	25,294	178	1190	12,9	229,1	5873,8	-12,6	3,0
16	26,627	26,725	99	1333	14,3	302,7	18010,8	14,0	-2,9
17	28,205	28,283	79	1480	5,2	150,4	11339,8	-5,1	1,1
18	30,035	30,108	74	1752	5,3	155,4	13561,2	5,2	-0,7
19	31,603	31,708	106	1495	12,4	281,7	15576,1	12,2	-2,6
20	33,240	33,565	326	1532	13,6	219,7	5632,1	-13,3	2,9
21	34,868	34,955	88	1303	11,5	268,2	15615,2	11,2	-2,6
22	36,420	36,644	225	1465	9,6	201,7	4033,2	-9,3	2,5
23	38,419	38,549	131	1775	5,3	127,7	3192,3	-5,2	1,0
24	40,393	40,503	111	1844	5,5	146,8	4077,6	5,4	-0,9
25	42,043	42,230	188	1540	8,9	206,8	5590,3	-8,8	1,7
26	43,831	43,922	92	1601	9,4	267,0	12504,6	9,2	-1,7
27	45,031	45,101	71	1109	4,9	149,1	12670,6	4,8	-1,0
28	46,621	46,713	93	1520	6,1	162,7	11253,4	-5,9	1,6

Abbildung 11: Export der markierten Sakkaden in eine Textdatei

Zusammen mit einer äquivalenten Tabelle des Bildschirmsignals konnten also für jede durchgeführte Sakkade die Parameter Peak Velocity (Spitzengeschwindigkeit einer Sakkade), Gain (relative Abweichung der von der/dem Patient*in vollführten Amplitude zur vorgegebenen Sakkadenamplitude), AF (absoluter Fehler der vollführten Amplitude zur vorgegebenen Amplitude einer Sakkade) und Saccadic Latency (Latenz, nach der es nach dem vorgegebenen Stimulus zu einer Augenbewegung kam) ermittelt werden. Nicht-auswertbare oder fehlende Sakkaden wurden nicht ausgewertet. Schließlich wurden Mittelwerte (MW) der o.g. Parameter für jeden Visit einer/eines Patient*in erstellt. Diese Mittelwerte waren die Ausgangswerte für die statistische Auswertung.

Programmierung			Saccadic browser output							start [ms]	Amplitude nfehler	Gain	peak velocity	saccadic latency	
Sakkade	Amplitude	Richtung	num	start [s]	end [s]	dur [ms]	fix [ms]	amp [deg]	peak vel [deg/s]	accel [deg/s ²]	start [ms]	Amplitude nfehler	Gain	peak velocity	saccadic latency
1	15	re	1	0,718	0,809	92	718	14,3	290	20800,2	718	0,7	0,95	290	302
2	15		2	2,254	2,548	295	1445	13,1	244,4	6983,5	2254	1,9	0,87	244,4	
3	10	li	3	4,251	4,416	166	1703	9,9	215,6	5390,9	4251	0,1	0,99	215,6	223
4	10		4	5,719	5,815	97	1303	10	264,2	16496,2	5719	0	1,00	264,2	
5	10	re	5	7,090	7,194	105	1275	9,2	215,5	10260,1	7090				
6	10		6	8,593	8,838	246	1399	9,6	193,8	3727,6	8593	0,4	0,96	193,8	
7	15	li	7	10,646	10,802	157	1808	12,7	256	7529,2	10646	2,3	0,85	256	222
8	15		8	12,593	12,690	98	1791	13,9	297,1	16789,5	12593	1,1	0,93	297,1	
9	5	re	9	14,594	14,667	74	1904	5,4	162,7	12275,7	14594	0,4	1,08	162,7	146
10	5		10	16,4	16,483	84	1733	6,4	176,8	11897,0	16400	1,4	1,28	176,8	
11	10	li	11	18,495	18,646	152	2012	10,4	224,6	5478,8	18495	0,4	1,04	224,6	249
12	10		12	20,427	20,511	85	1781	9	243,5	11701,8	20427				
13	5	re	13	21,944	22,015	72	1433	5,2	162,6	10477,8	21944	0,2	1,04	162,6	100
14	5		14	23,827	23,927	101	1812	5,4	142,3	11371,6	23827	0,4	1,08	142,3	
15	15	li	15	25,117	25,294	178	1190	12,9	229,1	5873,8	25117	2,1	0,86	229,1	275
16	15		16	26,627	26,725	99	1333	14,3	302,7	18010,8	26627	0,7	0,95	302,7	
17	5	li	17	28,205	28,283	79	1480	5,2	150,4	11339,8	28205	0,2	1,04	150,4	151
18	5		18	30,035	30,108	74	1752	5,3	155,4	13561,2	30035	0,3	1,06	155,4	

Mittelwert: 146,1793349 Anzahl: 3 Summe: 438,5380048

Abbildung 12: Auswertung der Sakkaden eines Visits pro Patient*in (in Excel)

SARA

Die erhobenen SARA wurden wie bereits erwähnt videografisch aufgezeichnet und nach Abschluss der Studie einem unabhängigen, in der Neurologie erfahrenen Arzt anonymisiert vorgeführt, um eine vollständige Entblindung gegenüber dem Medikamenteneffekt zu erreichen. Schließlich wurden die von diesem Neurologen erhobenen Scores für die statistischen Berechnungen verwendet. Diese Auswertung ist jedoch Gegenstand einer weiteren Monographie, weshalb an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen wird (1).

Statistische Berechnungen

Zur statistischen Auswertung herangezogen wurde die wissenschaftliche Software IBM SPSS Statistics® Version 25 (2017). Alle Berechnungen wurden damit durchgeführt. Alle Grafiken wurden ebenfalls mit SPSS erstellt. Die dargestellten Balken zeigen Mittelwerte, die Antennen (Whiskers) Konfidenzintervalle.

Betrachtet wurden dabei die beiden Patient*innengruppen DA und MS getrennt – ohne sie miteinander zu vergleichen. Für jeden untersuchten Parameter wurden zuerst Ausreißer entfernt und die Daten danach auf ihre Normalverteilung untersucht. Entsprechend der Ergebnisse wurden anschließend - für Verum und Placebo getrennt - die Daten von Visit1 mit Visit2 verglichen (im Sinne verbundener Stichproben). Der Hypothese entsprechenden wurden dabei die folgenden statistischen Tests angewandt: der T-Test für verbundene Stichproben im Falle einer Normalverteilung (gekennzeichnet im Ergebnisteil durch ^l) und der Wilcoxon-Test im Falle nicht-normalverteilter Daten (gekennzeichnet im Ergebnisteil durch ^w). $\alpha < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Darüber hinaus wurde auch eine experimentelle Datenanalyse durchgeführt. Hierfür wurden jeweils Verum und Placebo zu beiden Zeitpunkten (Visit1 und Visit2) miteinander verglichen. Bei diesen Berechnungen wurde für normalverteilte Daten der T-Test für unverbundene Stichproben angewandt (gekennzeichnet im Ergebnisteil durch ^u) und für nicht-normalverteilte Daten der Mann-Whitney-U-Test (gekennzeichnet im Ergebnisteil durch ^m). Da es sich um eine explorative Studie handelt, wurde keine Korrektur für multiples Testen durchgeführt.

Ergebnisse

Studienkollektiv

Degenerative Ataxien

Pat.-ID	Alter	Geschlecht	Eingenommene Dosis	Studie beendet	Randomisierung
D001	61	M	1800	J	P
D002	54	W	1200	J	P
D003	65	M	600	J	V
D004	53	W	1800	J	V
D005	44	M	1800	J	V
D006	54	W	-	N	P
D007	58	W	1800	J	P
D008	61	M	900	J	V
D009	40	W	1200	J	P
D010	62	W	600	J	P
D011	60	W	-	N	V
D012	69	W	1800	J	V
D013	63	M	1800	J	P
D014	29	M	1800	J	P
D015	59	M	1200	J	V
D016	63	M	1800	J	V
D017	65	W	-	J	P
D018	67	M	1800	J	V
D019	69	M	1500	J	V
D020	28	M	1800	N	P
D021	40	W	1800	N	V
D022	53	W	-	N	V
D023	70	M	1800	N	P
D024	53	W	1800	J	P
D025	70	M	600	J	V
D026	30	W	1800	J	P
D027	39	M	1500	J	P
D028	62	M	1800	N	V
D029	48	M	1800	N	V
D030	47	W	1500	J	P

D031	56	M	1200	J	P
D032	56	W	1800	J	V
D033	53	M	1500	N	P
D034	32	M	1800	J	V
D035	50	W	600	J	V
D036	59	W	1800	N	P

Tabelle 6: Studienpopulation der Patient*innen mit degenerativen Ataxien. Alter angegeben in vollendeten Lebensjahren. Geschlecht m=männlich w= weiblich. Eingenommene Dosis in mg/d. Studie beendet J=ja N=nein. Randomisierung V=Verum P=Placebo.

		Placebo	Verum
Geschlecht	weiblich	10 (55,6%)	7 (38,9%)
	männlich	8 (44,4%)	11 (61,1%)
Händigkeit	rechtshändig	7 (38,9% bzw. 87,5%)	7 (38,9% bzw. 77,8%)
	linkshändig	1 (5,6% bzw. 12,5%)	2 (11,1% bzw. 22,2%)
	k.A.	10 (55,6%)	9 (50%)
Alter [MW in Jahren]		51,2 (min. 28, max. 70)	56,7 (min. 32, max. 70)
Eingenommene [Häufigkeit]	Dosis		
	600mg	2 (11,1%)	2 (11,1%)
	900mg	1 (5,6%)	0 (0%)
	1200mg	3 (16,7%)	1 (5,6%)
	1500mg	0 (0%)	4 (22,2%)
	1800mg	9 (50%)	10 (55,6%)
	keine	3 (16,7%)	1 (5,6%)
Nebenwirkungen [absolute Häufigkeit]*	[absolute Häufigkeit]*		
	gesamt	7 (43,8%)	7 (43,8%)
	bei finaler Dosis	5 (31,3%)	6 (37,5%)
	bei maximaler Dosis	7 (43,8%)	7 (43,8%)
	Schwindel/Benommenheit	5	4
	Müdigkeit	2	3
	gastrointestinale NW	2	0
	Zunahme der Ataxie	1	3
	Verschlechterung motorischer Funktionen	3	2
andere NW ^a	2	2	
Studie erfolgreich beendet [Häufigkeit]		16 (88,9%)	16 (88,9%)

Studienabbruch Häufigkeit]*	gesamt	2 (11,1%)	2 (11,1%)
	Entscheidung der/des Patient*in	0	1
	Veränderung der neurologischen Medikation	0	0
	relevante NW oder Entscheidung des Studienarztes	0	1
	Laborveränderungen/Leber- Niereninsuffizienz oder	1	0
	Gründe unklar	1	1

Tabelle 7: Studienpopulation der Pat. mit degenerativen Ataxien aufgeteilt nach Verum und Placebo. *=Mehrfachnennungen möglich. a=genannt wurden hier: Kopfschmerzen, trockener Mund, abdominelle/Magenschmerzen, Gesichtsoedem

Multiple Sklerose

Pat.-ID	Alter	Geschlecht	Eingenommene Dosis	NW	Studie beendet	Randomi-sierung
M001	24	W	1800		J	V
M002	29	M	1800		J	P
M003	28	M	1800		N	V
M004	55	M	1200		N	P
M005	44	W			N	P
M006	46	W	1800		J	V
M007	40	W	1800		N	P
M008	55	M	1800		N	V
M009	34	M	1800		J	V
M010	50	W			N	P
M011	61	W			N	V
M012	66	M	1800		N	P
M013	62	W	1200		J	V
M014	77	W	1800		J	P
M015	55	M	1800		N	P
M016	51	M			N	V
M017	30	W			N	P
M018	43	W	900		N	V
M019	63	W	1800		J	P
M020	68	W			N	V

M021	62	W	600		J	V
M022	44	W	1200		J	P
M023	38	M	1800		N	P
M024	66	W	1800		J	V
M025	35	W	1800		J	P
M026	50	W	1800		N	V
M027	68	W	1800		N	P
M028	59	W	300		J	V
M029	41	W	1500		J	V
M030	40	W			N	P
M031	46	M	1800		J	V
M032	41	W			N	P
M033	49	M	1800		J	V
M034	30	W	1800		N	P
M035	64	W	1800		N	P
M036	59	W			N	V

Tabelle 8: Studienpopulation der Patient*innen mit Multipler Sklerose. Alter angegeben in vollendeten Lebensjahren. Geschlecht m=männlich w= weiblich. Eingenommene Dosis in mg/d. Studie beendet J=ja N=nein. Randomisierung V=Verum P=Placebo.

		Placebo	Verum
Geschlecht	weiblich	13 (72,2%)	12 (66,7%)
	männlich	5 (27,8%)	6 (33,3%)
Händigkeit	rechtshändig	13 (72,2 bzw. 86,7%)	14 (77,8 bzw. 93,3%)
	linkshändig	2 (11,1 bzw. 13,3%)	1 (5,6 bzw. 6,7%)
	k.A.	3 (16,7%)	3 (16,7%)
Alter [MW in Jahren]		48,3 (min. 29, max. 77)	50,2 (min. 24, max. 68)
Eingenommene [Häufigkeit]	Dosis		
	300mg	1 (5,6%)	2 (11,1%)
	600mg	1 (5,6%)	1 (5,6%)
	900mg	1 (5,6%)	0 (0%)
	1200mg	2 (11,1%)	1 (5,6%)
	1500mg	0 (0%)	1 (5,6%)
	1800mg	10 (55,6%)	11 (61,1%)
keine	3 (16,7%)	2 (11,1%)	

Nebenwirkungen [absolute Häufigkeit]*	gesamt	3 (21,4%)	10 (58,8%)
	bei finaler Dosis	3 (21,4%)	10 (58,8%)
	bei maximaler Dosis	3 (21,4%)	6 (35,3%)
	Schwindel/Benommenheit	0	5
	Müdigkeit	2	4
	gastrointestinale NW	0	2
	Zunahme der Ataxie	0	2
	Verschlechterung motorischer Funktionen	1	1
	andere NW ^a	3	5
Studie erfolgreich beendet [Häufigkeit]		13 (72,2%)	14 (77,8%)
Studienabbruch [absolute Häufigkeit]*	gesamt	5 (27,8%)	4 (22,2%)
	Entscheidung der/des Patient*in	1	2
	Veränderung der neurologischen Medikation	1	1
	relevante NW oder Entscheidung des Studienarztes	0	2
	Laborveränderungen/Leber- oder Niereninsuffizienz	0	0
	Gründe unklar	3	1

Tabelle 9: Studienpopulation der Patient*innen mit multipler Sklerose aufgeteilt nach Verum und Placebo. *=Mehrfachnennung möglich. a=genannt wurden hier: Beinschmerzen, Kopfschmerzen, erhöhter Speichelfluss, reduzierte Angst, Hypästhesie der Füße, erhöhte Libido, Jucken des Oberkörpers, Gewichtszunahme von 3kg, trockene Augen, trockener Mund, Steifheit Dig. 1-4, Insomnie

Drop-outs

Degenerative Ataxien

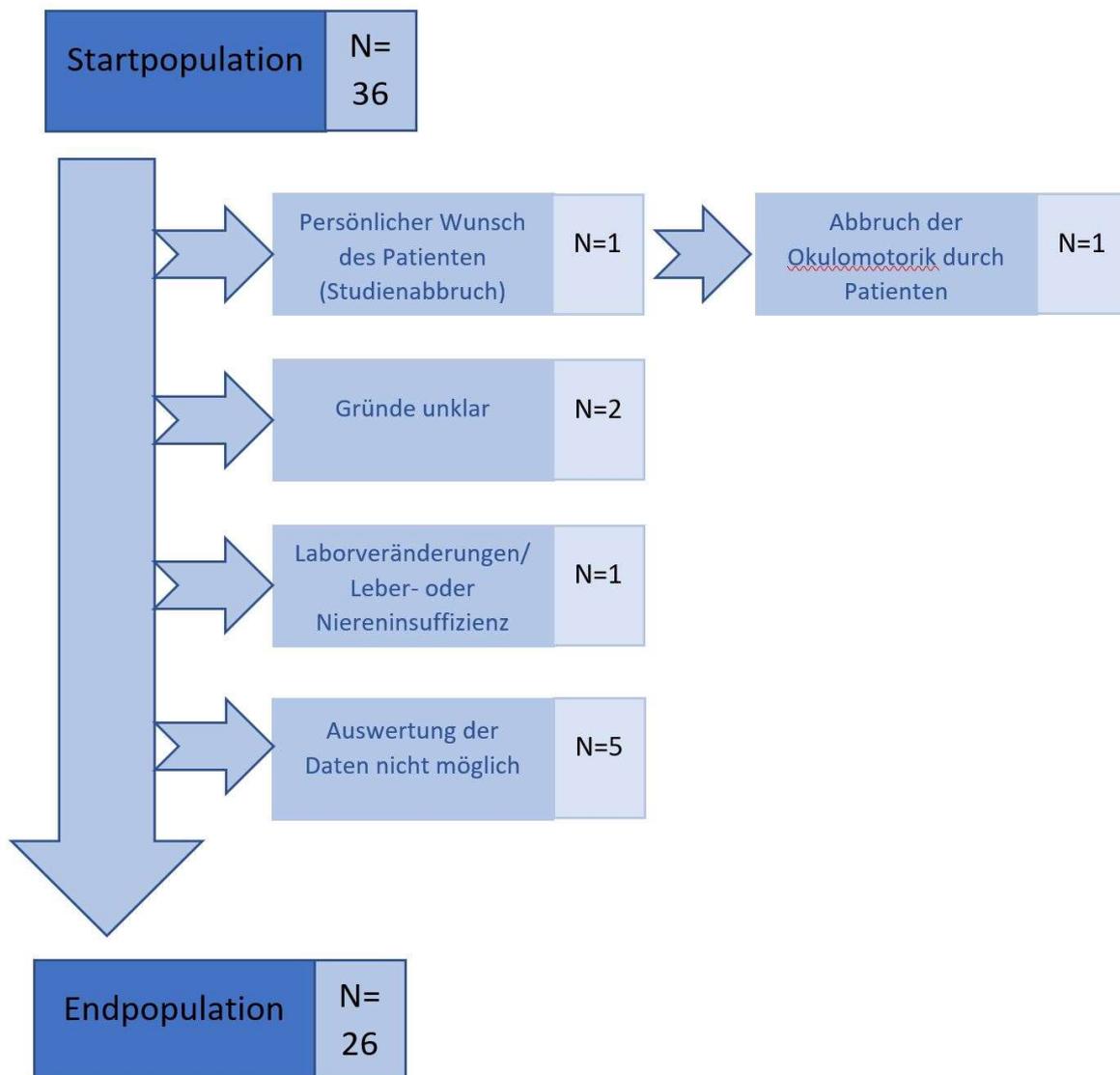


Abbildung 13: Dropouts der Patient*innen mit degenerativen Ataxien

Multiple Sklerose

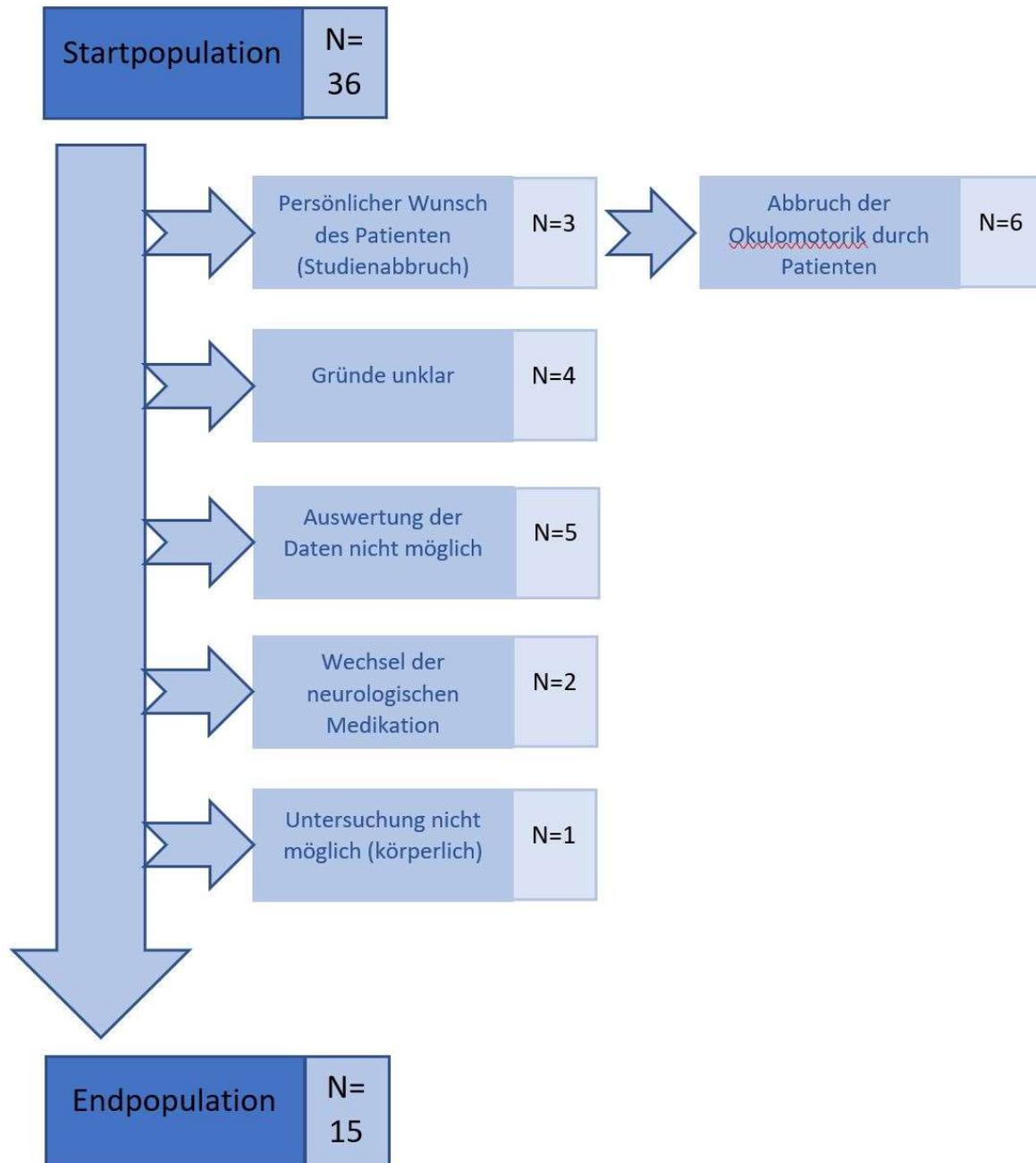


Abbildung 14: Dropouts der Patient*innen mit Multipler Sklerose

Zu einem Abbruch der Teilnahme an der Studie kam es in insgesamt 1/3 (DA/MS) Fällen durch den persönlichen Wunsch der Patient*innen. In 1/2 (DA/MS) Fällen wurde diese Entscheidung durch den Studienarzt unterstützt. 1/6 Patient*innen brachen die klinische Studie zwar nicht ab, wünschten jedoch keine (weitere) Teilnahme an den okulomotorischen Messungen.

Nicht-tolerable Nebenwirkungen des Medikamentes, welche einen Abbruch durch das Studienteam bedingten, kamen in keinem Fall vor. Einmalig war jedoch eine Laborveränderung

(Erhöhung der Gamma-GT) Ursache für die Beendigung. Es erfolgten keine Abbrüche zur Entblindung im Rahmen eines medizinischen Notfalls.

0/2 Patient*innen mussten von der Studie ausgeschlossen werden, da sie im Verlauf einen anderweitigen Wechsel der neurologischen Medikation erfuhren.

Ein/e Studienteilnehmer*in konnte aufgrund seiner körperlichen Einschränkungen nicht an den okulomotorischen Messungen teilnehmen, eine ausgeprägte Rumpfataxie führte dazu, dass der Kopf nicht fixiert werden konnte.

In weiteren 5/5 (DA/MS) Fällen kam es dazu, dass die Aufzeichnungen des Jazz-Recorders® nicht auswertbar waren: In einer Aufnahme waren die Sakkaden so hypermetrisch, dass vor einer neuen Sakkade keine Fixation erfolgte, zwei weitere Aufnahmen zeigten eine so verlangsamte Sakkadenmetrik, dass keine Sakkaden abgegrenzt werden konnten. Ein/e weitere/r Patient*in zeigte so starke Oszillationen, dass ebenfalls keine Fixation erfolgte. Zwei Patient*innen hatten einen stark ausgeprägten Blickrichtungsnystragmus, sodass auch hier keine Fixation ausgemacht werden konnte. Zwei Aufnahmen waren fehlerhaft und zwei weitere Patient*innen zeigten eine mangelnde Aufmerksamkeit, was ebenfalls zu nicht-auswertbaren Ergebnissen führte.

Insgesamt konnten in der Gruppe der MS-Patient*innen 15/36 Fälle ausgewertet werden, bei den degenerativen Ataxien waren es 26/36.

Die Behandlungsstrategie umfasste ursprünglich eine Tagesdosis von 900 bis 1800mg Gabapentin am Tag, aufgeteilt auf 3 Tagesdosen. Fünf Patient*innen (davon vier mit Verum behandelt, eine/r mit Placebo) jedoch führten aufgrund von Nebenwirkungen die Aufdosierung nur bis 600mg/d durch, ein/e Patient*in (mit Verum behandelt) sogar nur bis 300mg/d.

Ergebnisse Degenerative Ataxien

Peak Velocity (Spitzengeschwindigkeit)

Nach Einnahme von Verum nahm die Spitzengeschwindigkeit der Sakkaden signifikant von Visite 1 zu Visite 2 ab [318,5-349,7°/s (KI95% V1) vs. 268,4-328,7°/s (KI95% V2), p=0,043^t, n=11, s. Abb.15]. Nach Placeboeinnahme veränderte sich die Spitzengeschwindigkeit der Sakkaden hingegen nicht [244,5-362,5°/s (KI95% V1) vs. 244,8-359,9°/s (KI95% V2), p=0,9^t, n=12, s. ebenso Abb.15].

Auch im Vergleich von Verum- und Placeboeinnahme fand sich weder bei Visite 1 [318,5-349,7°/s (KI95% V) vs. 244,5-362,5°/s (KI95% P) p=0,293^u, n=23] noch bei Visite 2 ein Unterschied zwischen den Patient*innengruppen [268,4-328,7°/s (KI95% V) vs. 244,8-359,9°/s (KI95% P), p=0,901^u, n=23].

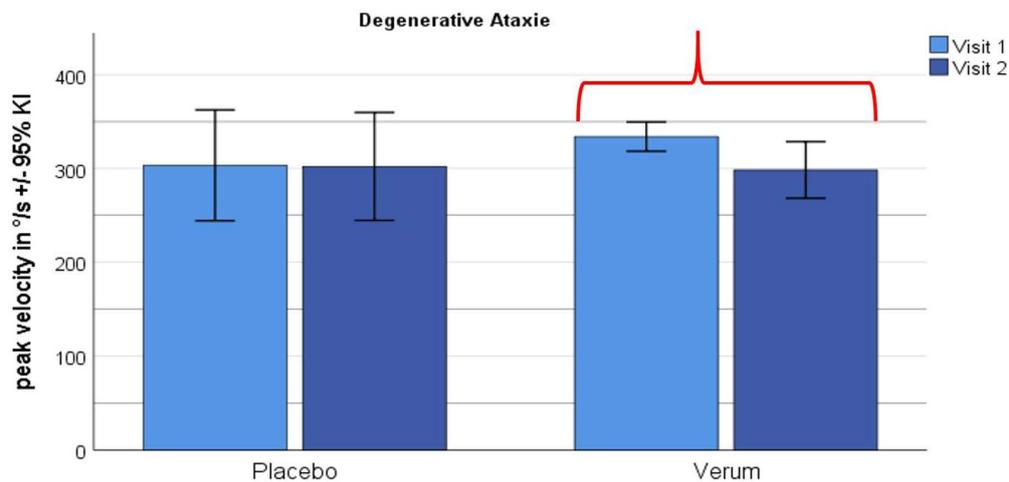


Abbildung 15: Vergleich der (Mittelwerte der) Peak Velocity in der Gruppe der degenerativen Ataxien, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95% KI). Signifikantes Ergebnis gekennzeichnet durch rote Klammer ($p=0,043$).

Gain (relativer Amplitudenfehler)

Nach Einnahme von Verum veränderte sich der Gain der Sakkaden nicht [0,92-1,02 (KI95% V1) vs. 0,89-1,01 (KI95% V2), $p=0,564^t$, $n=12$, s. Abb.16]. **Nach Placeboeinnahme jedoch nahm der Gain der Sakkaden von Visite 1 zu Visite 2 signifikant zu [0,94-1,05 (KI95% V1) vs. 1,00-1,14 (KI95% V2), $p=0,026^t$, $n=12$, s. ebenso Abb. 16 rote Klammer].**

Im Vergleich von Verum- zu Placeboeinnahme zu den unterschiedlichen Visitenzeitpunkten fand sich darüber hinaus ein weiterer signifikanter Unterschied: Der Gain war zum Zeitpunkt der 2. Visite in der Verumgruppe signifikant geringer als in der Placebogruppe [0,89-1,01 (KI95% V) vs. 1,00-1,14 (KI95% P), $p=0,012^u$, $n=24$, blaue Klammer in Abb. 16]. Dieser Unterschied war zum Zeitpunkt der ersten Visite noch nicht nachweisbar [0,92-1,02 (KI95% V) vs. 0,94-1,05 (KI95% P), $p=0,554^u$, $n=24$].

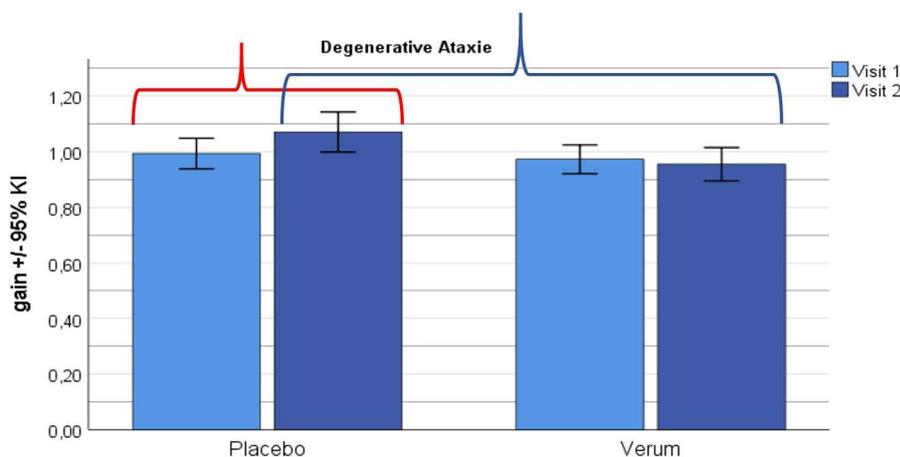


Abbildung 16: Vergleich (der Mittelwerte) des Gain in der Gruppe der degenerativen Ataxien, aufgeteilt in Verum und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95% KI). Signifikante Ergebnisse gekennzeichnet durch geschwungene Klammern ($p=0,026$, $p=0,012$)

(absoluter) Amplitudenfehler

Nach Einnahme von Verum stieg der Amplitudenfehler (AF) der Sakkaden von Visit 1 zu Visit 2 signifikant an [1,24-1,66° (KI95% V1) vs. 1,44-2,11° (KI95% V2), $p=0,039^t$, $n=9$ s. Abb. 17]. Durch Placeboeinnahme veränderte sich der Amplitudenfehler (AF) der Sakkaden jedoch nicht [1,22-1,75° (V1) vs. 1,35-2,13° (V2), $p=0,209^t$, $n=11$, siehe ebenso Abb. 17].

Auch im Vergleich von Verum- und Placeboeinnahme fand sich bei beiden Visiten kein Unterschied zwischen den Gruppen [Visite 1: 1,24-1,66° (KI95% V) vs. 1,22-1,75° (KI95% P), $p=0,842^u$, $n=20$] [Visite 2: 1,44-2,11° (KI95% V) vs. 1,35-2,13° (KI95% P), $p=0,881^u$, $n=20$].

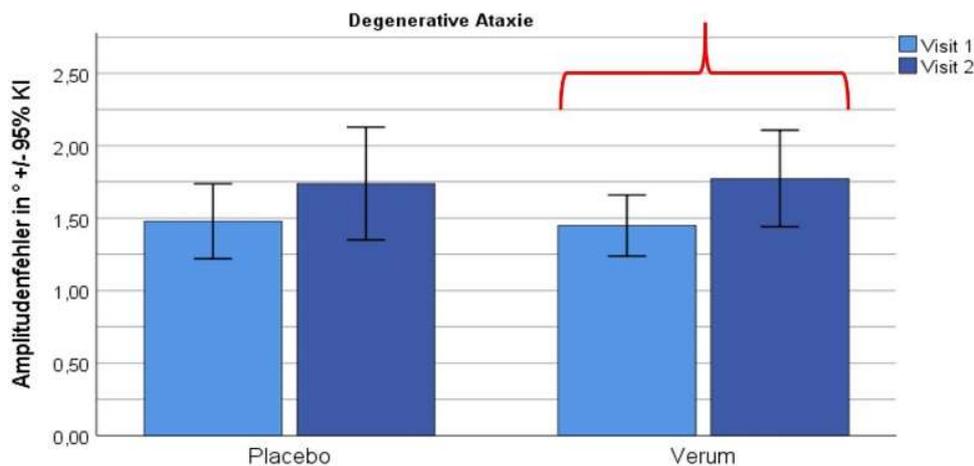


Abbildung 17: Vergleich (der Mittelwerte) des Amplitudenfehlers in der Gruppe der degenerativen Ataxien, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95%). Signifikantes Ergebnis gekennzeichnet durch rote Klammer ($p=0,039$)

Saccadic Latency (sakkadische Latenz)

Weder nach Einnahme von Verum [167,0-200,1ms (KI95% V1) vs. 162,8- 231,3ms (KI95% V2), $p=0,382^w$, $n=12$, s. Abb.18] noch nach Placeboeinnahme veränderte sich die sakkadische Latenz [162,1-225,3ms (KI95% V1) vs. 174,7-235,3ms (KI95% V2), $p=0,132^t$, $n=11$, siehe ebenso Abb.18].

Auch im Vergleich von Verum- und Placeboeinnahme zum Zeitpunkt der ersten Visite [167,0-200,1ms (KI95% V) vs. 162,1-225,3ms (KI95% P), $p=0,54^u$, $n=23$] und zweiten Visite [162,8-231,3ms (KI95% V) vs. 174,7- 235,3ms (KI95% P), $p=0,65^u$, $n=24$] fand sich kein Unterschied.

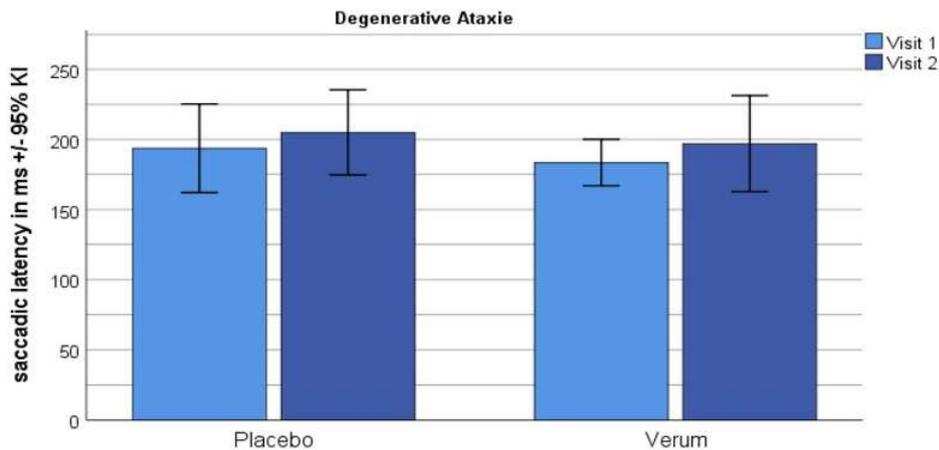


Abbildung 18: Vergleich (der Mittelwerte) der sakkadischen Latenz in der Gruppe der degenerativen Ataxien, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95 KI).

Ergebnisse Multiple Sklerose

Peak Velocity (Spitzengeschwindigkeit)

Nach Einnahme von Verum veränderte sich die Spitzengeschwindigkeit der Sakkaden nicht [334,8-390,6°/s (KI95% V1) vs. 300,9-437,7°/s (KI95% V2), $p=0,767^w$, $n=8$, s. Abb.19]. Auch die Placeboeinnahme hatte keinen Einfluss [185,5-460,0°/s (KI95% V1) vs. 186,5-454,9°/s (KI95% V2), $p=0,787^t$, $n=3$, s. ebenso Abb.19].

Im Vergleich zum Zeitpunkt der ersten Visite [334,8-390,6°/s (KI95% V) vs. 185,5-460,0°/s (KI95% P), $p=0,25^u$, $n=11$] und der zweiten Visite [300,9-437,7°/s (KI95% V) vs. 186,5-454,9°/s (KI95% P), $p=0,71^m$, $n=11$] konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen Verum und Placebo gefunden werden.

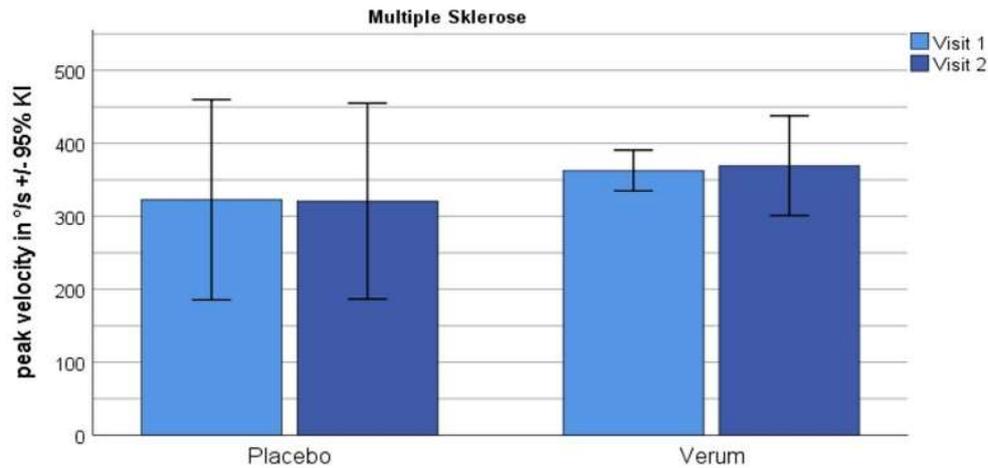


Abbildung 19: Vergleich (der Mittelwerte) der Peak-Velocity in der Gruppe der Multiplen Sklerose, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95% KI).

Gain (relativer Amplitudenfehler)

Durch Einnahme von Verum veränderte sich der Gain der Sakkaden nicht [0,99-1,08 (KI95% V1) vs. 0,94-1,06 (KI95% V2), $p=0,334^t$, $n=8$, s. Abb.20], ebenso wenig durch die Einnahme von Placebo [0,91-1,22 (KI95%V1) vs. 0,94-1,08 (KI95%V2), $p=0,47^t$, $n=4$, s. ebenso Abb. 20].

Keine Unterschiede fanden sich auch im Vergleich von Verum- und Placeboeinnahme bei Visite 1 [0,99-1,08 (KI95%V) vs. 0,91-1,22 (KI95%P), $p=0,649^u$, $n=12$] und bei Visite 2 [0,94-1,06 (KI95%V) vs. 0,94-1,08 (KI95%P), $p=0,793^u$, $n=12$].

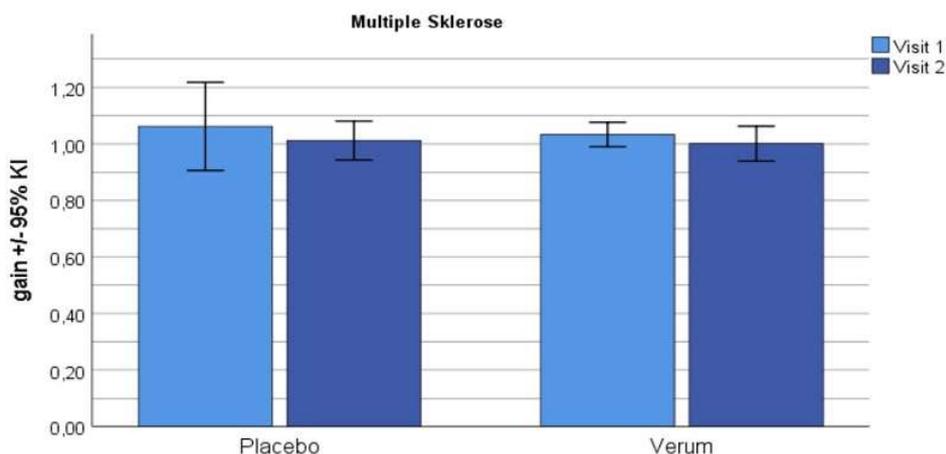


Abbildung 20: Vergleich (der Mittelwerte) des Gain in der Gruppe der Multiplen Sklerose, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95% KI).

(absoluter) Amplitudenfehler

Nach Einnahme von Verum veränderte sich der Amplitudenfehler der Sakkaden nicht [0,96-1,51° (KI95% V1) vs. 0,96-1,43° (KI95% V2), $p=0,8^t$, $n=9$, s. Abb. 21]. Dies trifft auch auf die Einnahme von Placebo zu [0,66-2,18° (KI95% V1) vs. 0,84-1,41° (KI95% V2), $p=0,379^t$, $n=4$, siehe ebenso Abb. 21].

Im Vergleich von Verum- und Placeboeinnahme fand sich weder bei Visite 1 [0,96-1,51° (KI95% V) vs. 0,66-2,18° (KI95% P), $p=0,48^u$, $n=13$] noch bei Visite 2 ein Unterschied zwischen den Gruppen [0,96-1,43° (KI95% V) vs. 0,84-1,41° (KI95% P), $p=0,663^u$, $n=13$].

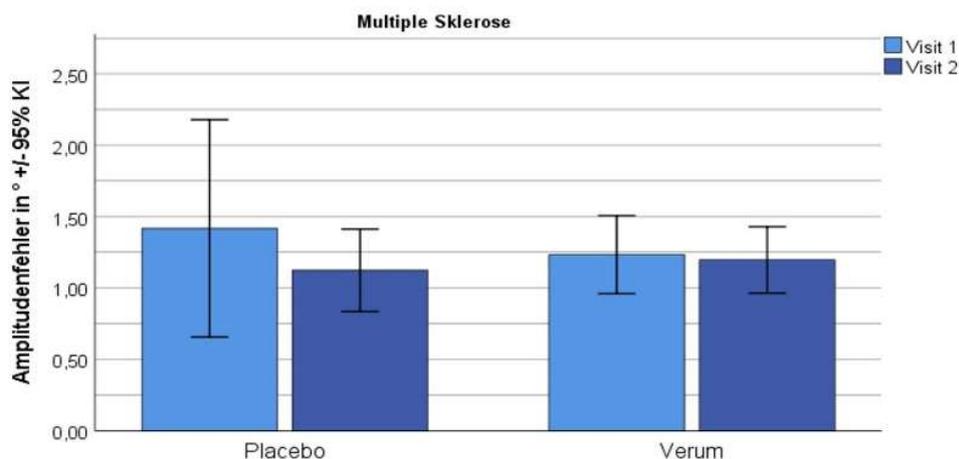


Abbildung 21: Vergleich (der Mittelwerte) des Amplitudenfehlers in der Gruppe der Multiplen Sklerose, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visiten 1 und 2 mit 95% Konfidenzintervall (95% KI).

Saccadic Latency (sakkadische Latenz)

Nach Einnahme von Verum [184,8-253,7ms (KI95% V1) vs. 188,1-254,5ms (KI95% V2), $p=0,804^t$, $n=5$, s. Abb.22] und Placebo [157,3-332,3ms (KI95% V1) vs. 114,6-307,1ms (KI95% V2), $p=0,287^t$, $n=3$, siehe ebenso Abb.22] veränderten sich die sakkadischen Latenzen nicht.

Auch im Vergleich von Verum- und Placeboeinnahme fand sich zu keinem Visitenzeitpunkt ein Unterschied zwischen den Gruppen [Visite 1: 184,8-253,7ms (KI95% V) vs. 157,3-332,3ms (KI95% P), $p=0,388^u$, $n=12$] [Visite 2: 188,1-254,5ms (KI95% V) vs. 114,6-307,1ms (KI95% P), $p=0,728^u$, $n=8$].

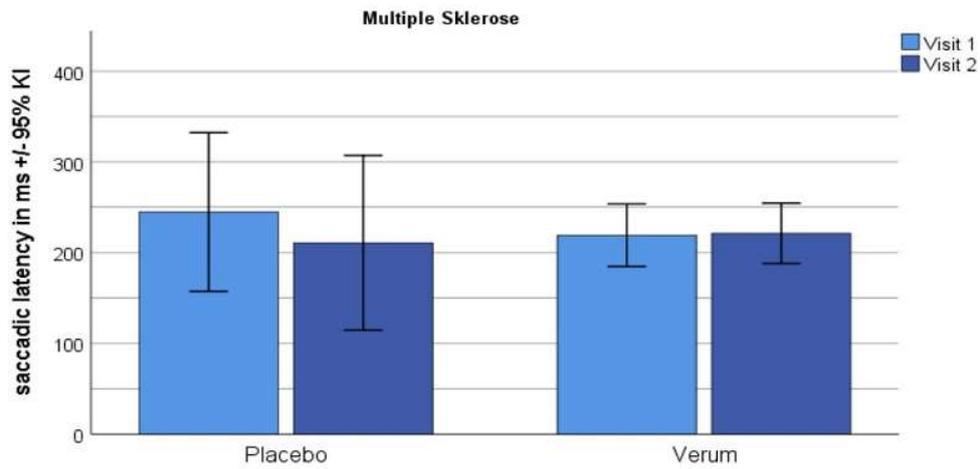


Abbildung 22: Vergleich (der Mittelwerte) der sakkadischen Latenz in der Gruppe der Multiplen Sklerose, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten der Visite1 und Visite2 mit 95% Konfidenzintervall (95% KI).

Einzelverläufe

Gerade in Anbetracht der am Ende geringen Anzahl kompletierter Untersuchungen der GABATAx-Studie erscheint es sinnvoll, im Rahmen der experimentellen Datenanalyse auch einzelne Verläufe besonders guter Responder bzw. Non-Responder zu betrachten.

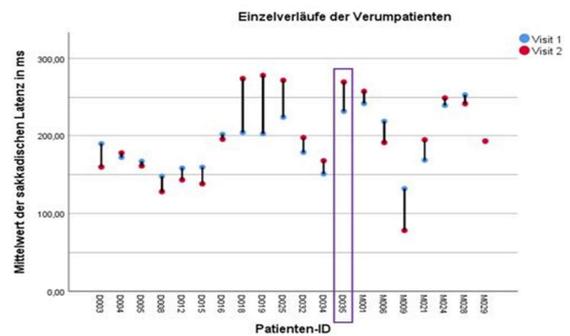
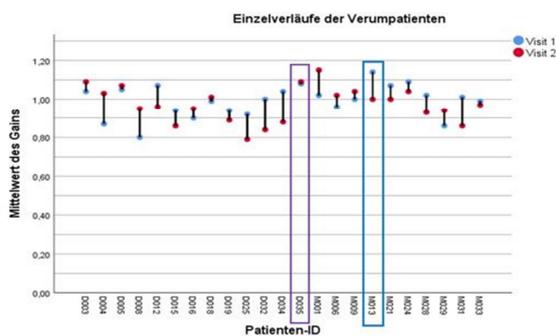
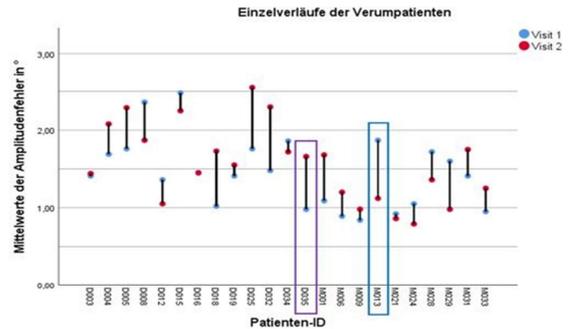
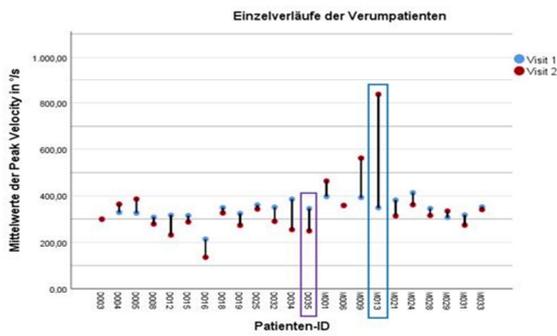


Abbildung 23: Darstellung der Einzelverläufe aller Verumpatienten (für alle vier Sakkadenparameter). Blaue Punkte: Daten zum Zeitpunkt Visit1. Rote Punkte: Daten zum Zeitpunkt Visit2. Violette Kästchen:

Patientin M013. Blaues Kästchen: Patientin D035. Die Sakkadische Latenz war für diese Patientin in Visit2 nicht ermittelbar aufgrund eines technischen Fehlers.

Hierbei fallen zwei Patienten besonders auf:

<i>M013</i>	<i>Visit1</i>	<i>Visit2</i>
<i>Peak Velocity in °/s</i>	348,71	836,43
<i>Amplitudenfehler in °</i>	1,87	1,12
<i>Gain</i>	1,14	1
<i>Sakkadische Latenz in ms</i>	214	nicht gewertet
<i>Grunderkrankung</i>	MS	
<i>Geschlecht</i>	Weiblich	
<i>Alter in komplettierten Jahren</i>	62	
<i>Maximale Tagesdosis</i>	1200mg	
<i>Geklagte Nebenwirkungen</i>	Benommenheit, Müdigkeit, Gangunsicherheit, trockene Schleimhäute	

Tabelle 10: Patientin M013. Darstellung aller Sakkadenparameter und sonstiger Patienteneigenschaften.

Patientin M013 bessert sich in ihrer Spitzengeschwindigkeit am meisten von allen Patient*innen. In der Hauptanalyse sind ihre Werte als Ausreißer deshalb sogar aus der Rechnung entfernt worden. Die Differenz zwischen beiden Zeitpunkten beträgt 487%/s. Auch bei der Betrachtung des zweiten Sakkadenparameters Amplitudenfehler führt sie die Liste der gebesserten Patienten an. Ihr absoluter Amplitudenfehler wird um 0,75° kleiner. Der in Visit1 noch hypermetrische Gain (1,14) wird in Visit2 zu einem absolut metrischen Gain (1,0). Die sakkadische Latenz konnte während der zweiten Visite leider nicht ausgewertet werden, da aufgrund des schlechten Bildschirmsignals kein rechnerischer Vergleich zwischen den vom Computer vorgegebenen Sakkaden und den von der Patientin durchgeführten Sakkaden möglich war.

D035	<i>Visit1</i>	<i>Visit2</i>
<i>Peak Velocity in °/s</i>	344,88	249,15
<i>Amplitudenfehler in °</i>	0,98	1,66
<i>Gain</i>	1,08	1,09
<i>Sakkadische Latenz in ms</i>	231,19	269,77
<i>Grunderkrankung</i>	DA - SCA mit pos. genetischem Test	
<i>Geschlecht</i>	Weiblich	
<i>Alter in komplettierten Jahren</i>	50	
<i>Maximale Tagesdosis</i>	600mg	
<i>Geklagte Nebenwirkungen</i>	Benommenheit, Müdigkeit	

Tabelle 11: Patientin D035. Darstellung aller Sakkadenparameter und sonstiger Patienteneigenschaften.

Patientin D035 hingegen zeigt die häufigsten Verschlechterungen der Sakkadenparameter. Ihre Spitzengeschwindigkeit verlangsamt sich von Visit1 zu Visit2 um 95°/s. Damit ist sie auf Position zwei in dieser Hinsicht. Auch der Amplitudenfehler, den sie macht, wird größer – er steigt um 0,68°. Die sakkadische Latenz verlängert sich um mehr als 38ms. Für beide Parameter ist sie die viertschlechteste. Der Gain bleibt im Wesentlichen unverändert.

Diskussion

Zusammenfassung der Ergebnisse

Zur Beantwortung der Frage, ob Gabapentin einen positiven Effekt auf eine Ataxie im Rahmen degenerativer und entzündlicher ZNS-Erkrankungen hat, wurden in der GABATAX-Studie sakkadische Augenbewegungen vor und nach der Behandlung mit Gabapentin oder Placebo vermessen. Statistisch signifikante Ergebnisse zeigten sich nur in der Subgruppe der degenerativen Ataxien, nicht bei den MS-Patient*innen. Es konnten folgende Effekte des Verums nachgewiesen werden:

Nach Einnahme von Verum nahm die Spitzengeschwindigkeit (Peak Velocity) von Visite 1 zu Visite 2 ab [n=11, p=0,043]. In der Placebogruppe zeigte sich dieser Effekt nicht.

Die Geschwindigkeit der Sakkaden wird durch die Burst-Generatoren im Hirnstamm codiert. Zu einer Verlangsamung von Sakkaden kommt es durch Läsionen der OPN, IBN oder EBN. Wie bereits in der Einleitung gezeigt, führen Läsionen im Kleinhirn hingegen vor allem zu einer Dysmetrie, nachrangig kommen auch Störungen der Fixation vor und seltener Nystagmen (wie der Downbeat-Nystagmus).

Die von uns nachgewiesene Abnahme der Spitzengeschwindigkeit entspricht also aus zwei Gründen nicht der erwarteten Wirkung von Gabapentin auf Purkinjezellen des Kleinhirns: Erstens zeigt sie eine Wirkung auf den Hirnstamm und nicht auf das Kleinhirn an. Zweitens wäre im Falle einer Verbesserung der physiologischen Funktion zu erwarten, dass die Geschwindigkeit sich erholt, also steigt.

In der Literatur finden sich ausreichend belastbare Daten dazu, dass als Nebenwirkung von zentral-wirksamen Medikamenten eine Verlangsamung der Augenbewegungen eintritt (107). Die Kolleg*innen um Reilly z.B. beschäftigten sich in ihrem umfassenden Review eingehend mit dem Effekt von Medikamenten auf Augenbewegungen. Sie sehen in der Okulomotorik sogar einen sensiblen Indikator für pharmakologische Effekte, der anderen Messungen wie klinischen Scores oder subjektiven Einschätzungen deutlich überlegen ist. In ihrer Übersichtsarbeit nehmen sie auch Bezug auf eine ältere Veröffentlichung von Noachter et al., in der 1998 die Wirkung einer Einzeldosis Gabapentin (600mg) auf Gesunde untersucht wurde (108). Die mehrfach nach der Einnahme gemessene Spitzengeschwindigkeit der Sakkaden war signifikant reduziert.

Einschränkend muss für die angeführte Studie - wie auch für viele andere Arbeiten, die sich mit der Wirkung von Medikamenten auf Augenbewegungen beschäftigen - zugestanden werden, dass es sich zumeist um Verträglichkeitsuntersuchungen an gesunden Probanden handelt. Zur Wirkung von Gabapentin auf die Okulomotorik von Patient*innen mit neurodegenerativen Erkrankungen existieren keine Daten in der Literatur. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Verlangsamung entweder ähnlich ausgeprägt ist oder die der gesunden Probanden sogar übertrifft. Die von uns gemessene, verlangsamte Spitzengeschwindigkeit ist somit vermutlich einer Nebenwirkung - im Sinne einer Sedierung des ZNS - zuzuschreiben.

Der (absolute) Amplitudenfehler stieg von Visite 1 zu Visite 2 an in der Gruppe der mit Verum behandelten Patient*innen [n=9, p=0,039]

Da der absolute AF die Summe aus Patient*innenamplitude minus Zielamplitude ist, die Zielamplitude sich aber nicht verändert hat (denn sie war vom Bildschirm immer gleich vorgegeben), ist von einer Änderung der Patient*innenamplitude auszugehen.

Unabhängig davon, ob die Sakkaden hypo- oder hypermetrisch ausgeführt wurden, haben wir bei unseren Berechnungen mit dem Absolutwert gearbeitet. Eine Zunahme des absoluten AF spricht also für eine zunehmende Ungenauigkeit (Dysmetrie) der Sakkaden, ohne zwischen „zu weit“ und „zu kurz“ (Hypermetrie oder Hypometrie) zu unterscheiden. Auch dies entspricht nicht der erwarteten Wirkung von Gabapentin, wonach der Amplitudenfehler mit abnehmender Ataxie kleiner würde.

Für die Zunahme des Amplitudenfehlers könnten folgende Gründe vorliegen:

Es kann sich um eine Nebenwirkung im Sinne einer Zunahme der Ataxie handeln. Diese spezifische Nebenwirkung ist unter den sehr häufigen (1/10 Behandelten) in der Fachinformation aufgeführt, weshalb davon auszugehen ist, dass ein großer Anteil der Patient*innen während der Therapie darunter leidet. Durch die Vorschädigung der entsprechenden Hirnareale bei unseren Patient*innen steigt die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen in diesem Funktionsbereich noch (100).

In ihrer kleinen Fallserie stellten Steinhoff et al. zwei junge Patient*innen mit therapieresistenter Epilepsie vor, die unter 300mg Gabapentin täglich bereits so schwer ataktisch wurden, dass die Therapie beendet werden musste (109). Nach dem Absetzen sistierte die Ataxie vollständig.

Auch in der weiter oben erwähnten Studie von Averbuch-Heller und Kolleg*innen klagten die Patient*innen über Ataxie und Gleichgewichtsprobleme und in der klinischen Studie von Thurtell et al. wurden durch Gabapentin präexistente Ataxien ebenso verstärkt (110).

Darüber hinaus kommt auch in Betracht, dass es sich bei dem zunehmenden AF um eine Konsequenz der zentral-nervösen Sedierung an sich handelt. Über die Main-Sequence-Relationship wissen wir, dass es einen linearen Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit und der Amplitude von Sakkaden gibt. Wenn die Geschwindigkeit nun abnimmt, ist eine logische Folge die Abnahme der Amplitude (zunehmend hypometrische Sakkaden) und damit eine Zunahme des AF.

Der Gain (relativer Amplitudenfehler) nahm von Visite 1 zu Visite 2 in der Gruppe der mit Placebo behandelten Patient*innen zu [n=12, p=0,026]

Da der Gain der Quotient aus durchgeführter Patient*innenamplitude und Zielamplitude ist, die Zielamplitude sich aber nicht verändert hat (denn sie war vom Bildschirm immer gleich vorgegeben), ist von einer Änderung der von den Patient*innen durchgeführten Amplitude auszugehen. Interessant ist, dass es sich hier um einen Effekt in der Placebogruppe (der Patient*innen mit degenerativen Ataxien) handelt.

Wenn man sich die Konfidenzintervalle anschaut, kann man erkennen, dass sich der Gain nach oben, also in den hypermetrischen Bereich verschiebt. In der Verumgruppe erreichen die Veränderungen keine Signifikanz, die Sakkaden werden eher hypometrisch.

Diese Veränderung zu diskutieren ist sehr schwierig, da der Parameter Gain ein schwierig zu interpretierender Parameter ist. Dies wird weiter unten (unter Methodik der Okulographie als primärer Endpunkt) ausführlicher diskutiert.

Zusammenfassend sind schon die Ausgangsbefunde durch die sehr heterogene Patient*innengruppe degenerativer Ataxien sehr heterogen: hypometrische kommen ebenso wie hypermetrische Sakkaden vor, es kommt sogar intraindividuell zu verschiedenen Befunden, wenn z.B. Sakkaden in eine Richtung hyper- in die andere aber hypometrisch sind (Lateropulsion), zentrifugale Sakkaden hypermetrischer als zentripetale, große Sakkaden hypometrischer als kleine usw. Der von uns ermittelte Gain ist eine Mischung aus all diesen im Grunde pathologischen Amplitudenabweichungen, zusammen mit normalen Sakkaden (mit korrekter Amplitude). Wir können also auch die Veränderung schwierig einordnen: Sind die normalen Sakkaden hypermetrischer geworden? Sind alle hypometrischen Sakkaden normal geworden und die hypermetrischen hypermetrisch geblieben? usw.

Denkbar wäre auch ein Bias, also eine systematische Verzerrung der Ergebnisse, indem zufällig die Patient*innen mit einer bestimmten Eigenschaft (beispielsweise Grunderkrankung SCA2) häufiger in die Placebogruppe eingeschlossen worden sind oder Patient*innen mit besonders auffälligem Gain die zweite Visite nicht komplettierten. Dies muss man insbesondere in Anbetracht unserer kleinen Stichprobengröße beachten. Ein Voranschreiten der Grunderkrankung in der Zeit der Studie (sieben Wochen) ist theoretisch möglich, jedoch in diesem Ausmaß unwahrscheinlich.

Busetini und Kolleg*innen untersuchten den Effekt verschiedener Sedativa auf die Augenbewegungen gesunder Freiwilliger (111). Das Placebo führte hier ebenfalls zu einem leichten Anstieg des Gains. Dies wird von den Autor*innen dadurch erklärt, dass einige Patient*innen von Anfang an zu leicht hypometrischen Sakkaden neigten, diese dann mit zunehmendem Lerneffekt (sog. Aufgabenoptimierung) jedoch mit größerer Amplitude ausführten. Die Sakkaden könnten auch von unseren Patient*innen „antizipierend“ mit größeren Amplituden gemacht worden sein, durch die Ataxie (Grunderkrankung) kamen sogar hypermetrische Sakkaden zustande.

Wenn man außerdem zu den verschiedenen Visitenzeitpunkten (Visite 1 vs. Visite 2) Placebo- mit Verumgruppe vergleicht, ist festzustellen, dass der Gain zum Zeitpunkt der 2. Visite in der Verumgruppe signifikant geringer ist als in der Placebogruppe [n=24, p=0,012].

Dieses Ergebnis zeigt uns inhaltlich ähnliches an wie der vorangehende Punkt: die Patient*innen der Placebogruppe haben zum Zeitpunkt der zweiten Visite einen höheren Gain als zum Zeitpunkt der ersten Visite. In der Verumgruppe gibt es diesen Effekt nicht. Aus der Grafik kann man ersehen, dass der Gain in der Verumgruppe sogar etwas abnimmt, ohne Signifikanz zu erreichen.

Einen Teil der Interpretation wurde bereits mit dem letzten Punkt besprochen: die Patient*innen der Placebogruppe könnten möglicherweise im Sinne eines Lerneffektes größere Sakkaden gemacht haben in der zweiten Untersuchung. Hinzu kommt noch ein zweites Argument: durch die allgemeine Sedierung des ZNS in der Verumgruppe konnten diese Patient*innen ihre Sakkaden nicht größer machen, weshalb hier eine leichte Abnahme zu sehen ist. Beide Sachverhalte zusammen ergeben einen noch deutlicheren Unterschied in den Gruppen.

Kontrastierung der Studiengruppen (MS und DA)

Auffällig an unseren Studienergebnissen ist, dass signifikante Veränderungen nur in der DA-Gruppe eintraten. Im Kollektiv der MS-Patient*innen veränderte sich die Spitzengeschwindigkeit nicht signifikant, jedoch ihre Streubreite. Dafür können zwei Gründe ausschlaggebend sein:

Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, dass Patient*innen mit neurodegenerativen Erkrankungen empfindlich auf zentral-wirksame Medikamente reagieren und diese wegen starker Nebenwirkungen häufiger abgesetzt werden müssen oder deutlich in der Dosis reduziert. Möglich ist, dass die „Last der Vorerkrankung“ in der Gruppe der DA für das Funktionssystem Hirnstamm-Kleinhirn ausgeprägter ist als in der MS-Gruppe. Wie schon weiter oben dargelegt, ist der Umfang der Hirnstamm/Kleinhirn-Beteiligung bei MS-Patienten in unserem Patientenkollektiv unklar, da hierzu weder klinische noch bildgebende Daten erhoben wurden. Es ist trotzdem naheliegend, zu behaupten, dass in unserem Studienkollektiv die Patient*innen mit den degenerativen Ataxien aufgrund ihrer Grunderkrankung empfindlicher auf das Medikament reagiert haben. Dabei muss diese verstärkte Nebenwirkung klinisch nicht so weit ausgeprägt sein, dass sie zu einer Dosisreduktion führt. Im Rahmen degenerativer Ataxien kommt es bei unterschiedlichen Subtypen zwar zu unterschiedlichen „Befallsmustern“ des Gehirns, wobei die Degeneration bei fast allen Typen früher oder später im Verlauf den Hirnstamm betrifft (56, 58). Eine solche Hirnstambeteiligung ist bei Läsionen im Rahmen von MS nicht zwingend der Fall.

Darüber hinaus ist die Pathophysiologie an sich unterschiedlich bei beiden Erkrankungen: bei degenerativen Ataxien liegt zuerst eine elektrophysiologische Dysfunktion des Gewebes vor, welche der Degeneration und schließlich dem Absterben der Zellen vorausgeht. Diese ist für die MS nicht nachgewiesen, hier handelt es sich um einen Funktionsverlust aufgrund von Zellverlust, der im Rahmen eines Schubes aufgetreten ist. Eine elektrophysiologische Dysfunktion außerhalb der Läsionen ist bisher nicht nachgewiesen. Dies könnte zum unterschiedlichen Ansprechen der Patient*innen ebenfalls beitragen.

Einzelverläufe

In der Betrachtung der beiden Patientinnen M013 und D035 fällt zuerst auf, dass es sich um Frauen handelt, die in etwa das gleiche Alter besitzen (50 vs. 62 Jahre).

Die Patientin, die sich besonders deutlich in allen Sakkadenparametern gebessert hat, leidet unter einer MS und hat im Rahmen der Studie eine Tagesdosis von 1200mg Gabapentin eingenommen. Ganz anders ist es bei der anderen Patientin: sie leidet unter einer degenerativen Ataxie und hat nur eine geringere Tagesdosis von 600mg eingenommen.

Daraus hypothetisch abzuleiten ist, dass Gabapentin in einer ausreichend hohen Dosis Patient*innen helfen kann, die unter einer Multiplen Sklerose leiden. In unserer Studie konnte dieser Effekt nicht bestätigt werden, was eventuell auf die geringe Fallzahl und das auch hier heterogene Patientenkollektiv zurückzuführen ist. Für Patienten mit einer DA ist Gabapentin wahrscheinlich ungeeignet, um okulomotorische Parameter zu bessern. Sie leiden hingegen besonders unter Nebenwirkungen des Medikamentes, wie von uns anhand der Verschlechterung der Sakkadenparameter gezeigt werden konnte. Dies könnte die Erklärung dafür sein, dass Patientin D0035 nur eine Tagesdosis von 600mg einnahm, unter der jedoch bereits Verschlechterungen messbar waren.

In unserer Studie könnte das zu folgendem Effekt geführt haben: MS-Patienten, die in einer ausreichend hohen Dosis GBP eingenommen haben, um eine Verbesserung zu verspüren, schlossen die Studie in zu wenig Fällen ab, als dass dies sich in der statistischen Hauptberechnung gezeigt hätte. Es schlossen hingegen mehr DA-Patienten die Studie ab, welche jedoch statt hypothetisierter Wirkung Nebenwirkungen zeigten.

Vergleiche mit anderen Studien

Die Substanz Gabapentin betreffend

Gazulla und Kolleg*innen führten eine Intention-to-treat-Analyse von 10 Patient*innen durch, die sich nur teilweise mit unserem Patient*innenklientel decken (112): Voraussetzung für den Einschluss war eine zerebelläre Ataxie jedoch ohne weitere Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung sowie im zerebralen MRT (cMRT) ein auf Atrophie des Kleinhirns begrenzter Befund (nicht des Hirnstammes oder supratentorielle Veränderungen). Die Patient*innen erhielten 900-1600mg GBP täglich. Die Endpunkte der Studie bestanden aus Einzelitems des ICARS (intermalleolärer Abstand, Gehstrecke, Knie-Tibia-Versuch, Finger-Nase-Versuch) und es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Einzelitems nach Einmalgabe wie auch nach längerfristiger Verabreichung. Die Autor*innen führen diese Wirkung zurück auf eine Stimulation der GABA-Neurotransmission durch präsynaptische Mechanismen, wodurch die Purkinjezellen ihre inhibitorische Wirkung auf die Kleinhirnkerne verstärken können. Über welchen Mechanismus die präsynaptische Wirkung vermittelt wird, wird leider nicht diskutiert.

Ein Vergleich der Studie mit unserer Studie ist aus verschiedenen Gründen nur eingeschränkt möglich: 1. Handelte es sich um Patient*innen mit einer deutlich begrenzten „Pathologie“ im Vergleich zu unseren MS- als auch DA-Patient*innen. 2. Wurden verschiedene klinische Endpunkte verwendet (keine okulomotorische Messung). 3. Ist die Aussagekraft der Studie von Gazulla et al. insgesamt gering, da die Studienpopulation sehr klein war (10) und die Studie nicht von einem Placeboeffekt unterscheidet, denn eine randomisierte Kontrollgruppe existierte nicht und somit auch keine Verblindung. Offen bleibt auch, ob die Verbesserung nach Absetzen des Medikamentes wieder verschwand.

In der ebenfalls in der Einleitung bereits erwähnten Studie von Starck et al. wurden Patient*innen mit erworbenem Pendelnystagmus untersucht, während sie entweder Gabapentin (bis 1200mg/d) oder Memantine erhielten (Crossover-Design der Studie) (102). Verblindet war die Studie nur für die Untersucher, die jedoch nicht die Pat. persönlich untersuchten, sondern die aufgezeichneten Messungen separat auswerteten. Als klinischer Endpunkt wurde entweder ein Sistieren des Nystagmus oder eine Reduktion von Amplitude und/oder Frequenz um mindestens 50% definiert. Als sekundärer Endpunkt wurde die Sehschärfe bestimmt. Von den untersuchten 20 Augen (11 Mal binokulärer Acquired Pendular Nystagmus (APN), 2 Mal monokulärer APN) besserten sich 17 durch die Einnahme von Memantine, 11 durch Gabapentin. In 13/20 (Memantine) bzw. 3/20 (Gabapentin) Augen sistierte der Nystagmus vollständig. In der elektrookulographischen Untersuchung zeigte sich eine Reduktion von Amplitude und Geschwindigkeit des Nystagmus in beiden Ebenen für GBP. Der Visus besserte sich im Fall von GBP bei 8/16 Augen. Auch hier fand leider keine Kontrolle mit Placebo statt, sodass eine Trennung von Verum- und Placeboeffekt nicht sicher möglich ist. Da es sich jedoch um okulographische Endpunkte handelt, ist ein Placeboeffekt per se weniger wahrscheinlich.

Das Patient*innenkollektiv bestand aus MS-Patient*innen, die auch die Hälfte unserer Studienpopulation stellten. Dass in der GABATAX-Studie im Gegensatz zu der vorliegenden Studie kein Effekt auf die MS-Patient*innen nachweisbar war, könnte an den unterschiedlichen Läsionsorten liegen: der APN rührt aus dem Vestibulocerebellum, während die von uns untersuchte Ataxie aus dem Spinozerebellum rührt. Im Prinzip wurden also unterschiedliche Funktionssysteme untersucht. Auch bleibt offen, wie neurologisch beeinträchtigt die Patienten insgesamt waren. Es ist durchaus möglich, dass unsere Patient*innen im Vergleich deutlich mehr „Vorlast“ mitbringen.

Eine Aussage über die Sakkaden treffen die Untersucher nicht. Die Sakkaden könnten trotz Besserung des Nystagmus pathologisch sein und während der Behandlung bleiben. Es bleibt vollständig offen, ob die Besserung des Nystagmus nur in einer Verlangsamung der Augenbewegungen besteht und hier eine Nebenwirkung einen Therapieeffekt „vorgaukelt“. In diesem Fall können beide – zentral-wirksamen - Medikamente einen ähnlichen Effekt verursacht haben. Wenn man von einer Wirkung im Sinne eines gewünschten, spezifischen Effektes ausgeht, ist zu vermuten, dass die Wirkung beider Medikamente auf Transmitterebene zu suchen ist, da in der Studie Memantine mindestens genauso effektiv wie GBP war, das Medikament jedoch keinen Effekt auf Ionenkanäle besitzt - sondern ein NMDA-Rezeptorantagonist ist.

Im Patientenkollektiv der Studie von McLean und Kolleg*innen wurden 48 Patient*innen mit kongenitalem Nystagmus behandelt (103). Auch in dieser Studie wurden Patient*innen ausgeschlossen, die eine über den Nystagmus hinausgehende neurologische Grunderkrankung hatten, was bereits ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu unseren Patient*innen darstellt. Der klinische Endpunkt war definiert als visuelle Genauigkeit. Darüber hinaus wurde eine Okulographie durchgeführt und die Patient*innen mussten Fragebögen zu ihren visuellen und sozialen Funktionen ausfüllen (103). Methodisch ist diese Studie im Vergleich die hochwertigste, da sie Gabapentin und Memantine mit Placebo vergleicht und doppelt verblindet ist. Die Patient*innen erhielten bis zu 2400mg GBP am Tag.

Noch ist die Pathogenese des frühkindlichen, idiopathischen Nystagmus nicht endgültig geklärt, man geht jedoch von einer Reifungsstörung im Bereich der Blickfolgebewegungen aus (Blickfolge = v.a. Vestibulocerebellum) (113). Weitere kongenitale Nystagmusformen kommen vor bei assoziiertem Albinismus, retinalen Erkrankungen oder visueller Deprivation in der frühen Kindheit.

Die Subgruppe der Patient*innen mit idiopathisch-kongenitalem Nystagmus (sog. primärer Nystagmus; hier lag kein Albinismus, keine retinale Pathologie oder starke visuelle Deprivation vor) profitierte in der Studie signifikant von der Einnahme von Memantine oder Gabapentin: Es kam zu einer signifikanten Verbesserung von Visus, Nystagmusintensität und Foveation gegenüber Placebo. In den Fragebögen besserten sich alle drei Studienarme – auch die Placebogruppe. Die zweite Subgruppe mit sekundärem Nystagmus profitierte kaum – laut Hypothese der Autor*innen liegt das an den ausgedehnteren Pathologien (vor allem retinale Veränderungen betreffend), die den afferenten Schenkel zusätzlich schädigen. Diese Hypothese ist plausibel, wenn man von einer Wirkung der Medikamente im Hirnstamm ausgeht. Was die Wirkung von GBP auf den Nystagmus anbelangt, haben die Autor*innen keine dezidierte Wirkhypothese. Ein therapeutischer Vorteil von GBP oder Memantine gegenüber dem jeweils anderen konnte nicht gezeigt werden.

Wie schon bei Starck et al. diskutiert, spricht die Besserung der Zielparameter durch beide Medikamente für eine Wirkung auf Transmitterebene oder dafür, dass die Wirkung durch eine Nebenwirkung, nämlich die Verlangsamung der Okulomotorik, entsteht. Auch hier werden leider keine Angaben über die sonstige Okulomotorik (insbesondere Geschwindigkeit der Sakkaden)

gemacht. Weitere Vergleichspunkte wurden ebenso bereits bei Erwähnung der anderen Studien angesprochen: die Patient*innen der Studie hatten wahrscheinlich begrenztere neurologische Pathologien und untersucht worden ist auch hier die Wirkung auf einen Nystagmus, also ein differentes Funktionssystem. Als klinisches Korrelat existieren Patient*innenfragebögen, deren Bewertung sich jedoch auch durch Placeboeinnahme besserte. Dies stellt die klinische Bedeutung der Besserung des Nystagmus insgesamt in Frage.

In ihrem Review zur Therapieoptionen von Nystagmen führen die Autor*innen um Thurtell neben den eben genannten Studien zwei weitere an, in denen Gabapentin jeweils mit Vigabatrin bzw. Baclofen verglichen wurde (104). Gabapentin schneidet in beiden Studien positiv ab.

Auf die Studie von Bandini und Kolleg*innen, die Gabapentin mit Vigabatrin in ihrer Wirkung auf den erworbenen Pendelnystagmus verglichen, wird zu einem späteren Zeitpunkt näher eingegangen (siehe inhaltliche Limitationen der Studie) (105).

Da es in der zweiten Studie von Averbuch-Heller (Vergleich mit Baclofen) neben einer Reduktion des Nystagmus zu ähnlichen Wirkungen wie in unserer Studie kam, soll die Studie an dieser Stelle nochmals genauer vorgestellt werden (99): Untersucht wurden 15 Patient*innen mit erworbenem Pendelnystagmus und 6 Patient*innen mit erworbenem Jerknystagmus an zwei Studienzentren. Sie erhielten entweder GBP (bis 900mg/d) oder Baclofen (crossover-Design), untersucht wurde in Form einer Okulographie mit Nystagmographie, auch der Visus wurde bestimmt. Durch die Okulographie wurden automatisch Daten bezüglich der Sakkadengeschwindigkeit, des Gains, der Folgebewegungen und des VORs erhoben. Ob es sich um die durchschnittliche oder Spitzengeschwindigkeit handelt, geht leider nicht hervor.

Ein positiver therapeutischer Effekt stellte sich nur in der GBP-Gruppe der Patient*innen mit APN ein: hier verbesserte sich der Visus signifikant. Auch der Nystagmus verbesserte sich: die mittlere Geschwindigkeit wurde in allen drei Ebenen reduziert. Als Grunderkrankung der untersuchten Patient*innen werden MS und Schlaganfälle angegeben. Der Effekt deckt sich mit unserer Hypothese: Gabapentin reduziert die Geschwindigkeit der Augenbewegungen (im Sinne einer Nebenwirkung) und führt so über eine Verlangsamung zu einer klinischen Besserung bei Nystagmuspatient*innen.

Interessant ist in dieser Studie die explizite Beschreibung eines Patienten, der nicht von der Medikation profitieren konnten: er litt an einer zerebellären Degeneration – wie die Hälfte unseres Patient*innenkollektivs. Leider ist nicht weiter auseinandergesetzt, warum dieser Patient nicht profitieren konnte, sodass die Ursachen spekulativ bleiben (schlechte Verträglichkeit z.B. Zunahme der Ataxie, verminderter Visus durch zunehmende Dysmetrie, etc.?).

Die Autor*innen hypothetisieren eine Wirkung von Gabapentin über die Erhöhung von GABA, präzisieren ihre Annahmen jedoch nicht bezüglich des Wirkortes. Die Erhöhung des Neurotransmitterspiegels an sich wird auf eine Erhöhung der GABA-Synthese via GAD-Aktivität und eine Verminderung des GABA-Abbaus via GABA-Transaminase zurückgeführt. Außerdem erhöhe GBP den GABA-Turnover und vermittele die Freisetzung des Transmitters. Diese Überzeugungen gehen auf einen Review von Taylor et al. aus dem Jahre 1998 zurück, der hier später noch diskutiert wird (siehe inhaltliche Limitationen der Studie).

Nebenbefundlich gab es keine signifikanten Veränderungen von Gain, Folgebewegungen, VOR und Sakkadengeschwindigkeit – auch nicht bei den Patient*innen, die eine Verbesserung des Nystagmus erfuhren. Die Ergebnisse zum Gain decken sich mit unseren Ergebnissen, für die Sakkadengeschwindigkeit kann kein Vergleich gezogen werden, da wir nicht wissen, ob es sich um die Spitzengeschwindigkeit oder die mittlere Geschwindigkeit handelt – beides findet in der Literatur Verwendung.

Die Studie von Nakamura et al., in der 11 Patient*innen mit spinozerebellärer Ataxie (Typ6) mit Gabapentin behandelt wurden, soll an dieser Stelle nochmals diskutiert werden (114). Die Patient*innen erhielten unverblindet und nicht-placebokontrolliert Gabapentin bis 1200mg/d. Die klinischen Endpunkte umfassten den ICARS und sog. „postural sway studies“. Außerdem wurden Gabapentin-Serumspiegel bestimmt und der GABA-Spiegel des Liquors sowie Single-Photon-Emission-computed-Tomography-Untersuchungen (SPECT) durchgeführt. Im ICARS zeigten sich laut Autor*innen Tendenzen zur Besserung, jedoch erreichten diese wie die posturalen Tests keine Signifikanz (bei 5 bzw. 6 Patient*innen besserten sich die Werte um $\geq 10\%$). Die SPECT zeigte einen erhöhten Blutfluss im Kleinhirn mancher Patient*innen, jedoch werden die Ergebnisse von den Autor*innen selbst als inkonsistent beschrieben. Der GABA-Gehalt des Liquors sank während der Gabapentineinnahme signifikant (und war vor Einnahme gleich dem einer Kontrollgruppe). Die Autor*innen leiten daraus die Hypothese ab, dass Gabapentin GABA-Transporter aktiviere und auch den GABA-Reuptake verstärke.

Eine Untersuchung zu den GABA-Spiegeln neurologischer Patient*innen im Liquor von Kuroda et al. (1982) kam zu dem Ergebnis, dass Patient*innen mit olivopontozerebellärer Ataxie und spätbeginnender kortikaler Kleinhirnatrophie deutlich reduzierte Spiegel von GABA aufwiesen, während „andere Arten spinozerebellärer Degeneration“ normale Spiegel hatten (115). Diese Befunde decken sich mit dem Ausgangsbefund von Nakamura et al.

Der Vergleich von Nakamura et al. mit GABATAX ist aus mehreren Gründen nur sehr eingeschränkt möglich: 1. Das Patient*innenkollektiv der Kolleg*innen bestand zwar aus Patient*innen mit spinozerebellären Ataxien, war aber im Gegensatz zu unserem Kollektiv sehr homogen (nur SCA6). 2. Die Endpunkte waren unterschiedlich (keine okulomotorischen Messungen).

Zusammenfassend kann man folgenden Vergleich zwischen GABATAX und anderen Therapiestudien mit Gabapentin ziehen: In der Literatur sind vor allem Studien zu finden, die die Wirksamkeit von Gabapentin auf Nystagmen untersuchen, welche durch eine MS oder andere Krankheiten erworben wurden. Diese „Nystagmusstudien“ zeigen im Gegensatz zu unseren Studienergebnissen eine signifikante Besserung durch Gabapentin, verwenden allerdings unterschiedliche Endpunkte. Alle dort beschriebenen Besserungen lassen sich auch durch eine Verlangsamung erklären. Diese könnte Ausdruck einer zentralen Sedierung sein. Ein abschließender Vergleich ist durch die zu unserer Studie sehr differenter Patient*innenkollektive erschwert.

Die Methodik der Sakkadenmessung als primären Endpunkt betreffend

Die Methode der Okulographie in ihrer Eignung als Studien-Endpunkt per se wird weiter unten ausführlich diskutiert (siehe methodische Limitationen der Studie).

Welchen Vergleich mit anderen Studien in der Literatur gibt es jedoch? Im letzten Abschnitt wurden bereits Studien vorgestellt, die okulomotorische Parameter verwenden, um einen Therapieeffekt darzustellen. Meist gibt es jedoch einen wichtigen Unterschied: Diese Studien vermessen (pathologische) Nystagmen. Sie untersuchen also einen per se pathologischen Befund und messen eine Besserung über ein Sistieren des Nystagmus oder die Reduktion von Amplitude und/oder Frequenz. Weiter oben ist bereits dargelegt, dass die verwendeten Nystagmen nicht nur öfter isoliert auftreten, sondern auch etwas unterschiedlichen Hirnregionen zuzuordnen sind als die Pathologien unserer Patient*innen.

Lediglich bei Averbuch-Heller und Kolleg*innen werden sakkadische Augenbewegungen miterfasst (auch wenn sie nicht eigentlicher Endpunkt der Studie sind). Ihre Ergebnisse zum Gain decken sich dabei weitreichend mit unseren: er bleibt durch das Medikament (Gabapentin bzw. Baclofen) unverändert.

Unabhängig von Ataxiepatient*innen existieren jedoch Studien, die explizit die Wirkung von Medikamenten auf Sakkadenparameter gesunder Probanden untersuchen. Ein Review von Perr und Friston aus dem Jahr 2019 fasst zum Beispiel die Wirkung einiger Neurotransmitter und dort ansetzender Medikamente zusammen. Für uns interessant sind in diesem Zusammenhang neben Gabapentin vor allem GABAerge Medikamente (116), da sie einen ähnlichen Effekt hervorrufen. Von Benzodiazepinen, die bekanntlich Agonisten am GABA-A-Rezeptor sind, ist gut untersucht, dass sie die Okulomotorik, allem voran die Spitzengeschwindigkeit, verändern - sodass die Peak-Velocity sogar als Biomarker für deren Dosierung Anwendung findet.

Ettinger et al. beschäftigten sich mit dem Effekt von Benzodiazepinen, namentlich Lorazepam, auf sakkadische Augenbewegungen: sie ließen 34 gesunde Probanden Prosakkaden unter 1mg Lorazepam, 2mg Lorazepam oder Placebo durchführen. Es kam zu einer dosisabhängigen Reduktion der Geschwindigkeit. Darüber hinaus kam es zu Effekten auf die „räumliche Beschaffenheit“ der Sakkaden, die jedoch leider nicht weiter konkretisiert werden – eine Dysmetrie wäre hier vorstellbar. Als Grund dafür werden immerhin zerebelläre Mechanismen diskutiert (118).

Sehr ausführliche und interessante Untersuchungen zu sakkadischen Augenbewegungen haben Busetini et al. unternommen, ihre Studie wurde bereits unter dem Punkt „Zusammenfassung der Ergebnisse“ angerissen und sollen hier ausführlich besprochen werden (111): Die Kolleg*innen untersuchten die Wirkung von Propofol, Midazolam, Dexmedetomidine und Placebo auf Sakkaden. Propofol und noch mehr Midazolam senkten die Spitzengeschwindigkeit der Sakkaden, die anderen Präparate hatten keine signifikanten Auswirkungen. Die beiden GABA-A-Agonisten verlängerten außerdem die sakkadische Latenz. Dexmedetomidine hatte auch hier keinen signifikanten Effekt, Placebo allerdings sorgte für eine Abnahme der sakkadischen Latenz. Die Autor*innen deuten dies als Lerneffekt im Sinne einer Optimierung der Aufgabenausführung. Ein ähnlicher Effekt trat für den Gain ein: der Gain stieg in der Placebogruppe etwas an. Dies wird zurückgeführt auf einige Patient*innen, die von Anfang an dazu neigten, hypometrische Sakkaden durchzuführen. Mit zunehmendem Lerneffekt wurden die Sakkaden jedoch immer „zielsicherer“ und so stieg der (vorerst etwas hypometrische) Gain an. Unter Midazolam und Propofol zeigten sich im Verlauf der Untersuchung immer mehr sog. Treppchensakkaden und damit eine Abnahme des Gains. Dexmedetomidine führte zu keiner signifikanten Änderung. Lediglich bei der Dauer der Sakkaden führten alle drei Sedativa zu einer ähnlichen Zunahme. Auffällig waren hier außerdem asymmetrische Sakkaden, die eine deutlich längere Dezeleration als Akzeleration aufwiesen.

Über welche Mechanismen Benzodiazepine diese Wirkung entfalten, ist leider noch nicht sicher bewiesen. Erste Daten dazu erarbeiteten allerdings Hikosaka und Wurzt schon 1985, als sie ähnliche Verlangsamungen bei Affen erzeugten, indem sie Muscimol (einen GABA-Agonisten) in den Colliculus superior injizierten (117).

Der Vergleich unserer Studie mit der von Busetini ist deshalb interessant und wichtig, weil hier trotz unterschiedlicher Medikamente ähnliche Veränderungen auf die Sakkadenmetrik festgestellt. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass Gabapentin eine ähnliche Wirkung hat wie Propofol und Midazolam – und eben keinen anti-ataktischen Effekt, wie ursprünglich angenommen. Diese Implikationen werden später nochmals ausführlicher besprochen.

Studien zur Wirkung von Gabapentin auf die Okulomotorik gesunder Probanden existieren leider nicht.

Zusammenfassend finden Studien mit GABAergen Benzodiazepinen ähnliche Auswirkungen auf die Augenbewegungen wie unsere Studie, Gabapentinstudien sind in diesem Bereich selten. Die wenigen zu dieser Fragestellung existierenden Studien untersuchen entweder gesunde Freiwillige oder wiederum Patient*innen mit Nystagmen.

Limitationen der Studie

Methodisch

Die Eignung unserer Aufgabenstellung

In der Einleitung ist bereits ausführlich erläutert worden, wie verschiedene Augenbewegungen im Gehirn generiert werden und welche neuronalen Netzwerke an ihrer Kontrolle beteiligt sind. Augenbewegungen sind dem Untersucher per se leicht zugänglich: bereits in der normalen, klinisch-neurologischen Untersuchung erhält man Zugang zu ihnen ohne zusätzliche Apparatur. Will man sie genauer beschreiben, kann man das mittels Okulographie, wie in unserem Fall z.B. über eine Infrarot-Brille oder auch als Video-Okulographie. Beides stellt eine vergleichsweise wenig aufwendige Untersuchung, jedoch einfache und zuverlässige Methode dar (119). Die Dauer der Untersuchung ist ebenfalls überschaubar, die Aufgabenstellung an die/den Patient*in ist außerdem simpel, für die Ausführung wird wenig kognitive Leistung benötigt (107): in unserem Falle mussten die Patient*innen mit den Augen einem Punkt auf dem Bildschirm folgen - so schnell und exakt wie möglich - während der Kopf auf einer Kinnstütze fixiert blieb.

Da Augenbewegungen eine hohe individuelle Konsistenz aufweisen, werden sie von manchen Kolleg*innen als „individueller Fingerabdruck“ bezeichnet (101). Dies bezieht sich darauf, dass man durch sie unterschiedliche Personen zuverlässig voneinander unterscheiden kann.

Die Limitation der Okulographie besteht jedoch in der hohen Varianz für intraindividuelle Re-Testung, und das schon bei Gesunden (119). Lässt man beispielsweise zwei Patient*innen zu drei verschiedenen Zeitpunkten eine Sakkadenaufgabe ausführen, kann man anhand der Aufzeichnungen beide Patient*innen voneinander unterscheiden, das Ausmaß an z.B. Hypometrie kann aber beim selben Patient*in zu allen Zeitpunkten etwas unterschiedlich ausfallen.

Ein großes Manko unserer Studie besteht darin, dass es kein gesundes Vergleichskollektiv gab, an dem die okulomotorischen Messungen normiert wurden. Hiermit hätte man dieses Problem im Vergleich relativieren können. Außerdem hätten sich grundsätzlichere Aussagen ableiten lassen: Wie gut war der Grundzustand der Okulomotorik im Vergleich zu Gesunden, wie groß das Verbesserungspotenzial? Gibt es auch bei Gesunden Veränderungen, die z.B. einem Lerneffekt entsprechen?

Die Eignung von Sakkaden als Studienparameter

Wie komplex die Generierung und Kontrolle von Sakkaden ist, wurde bereits in der Einleitung gezeigt. Das Problem spiegelt sich in der Literatur schon in der Suche nach einem (okulomotorisch) eindeutig definierten zerebellären Syndrom wider. Yasuo et al. fassen es wie folgt zusammen: „[...] it is yet unsettled whether there is a consistent pattern for cerebellar ataxia.“. Es ist bisher unklar, ob es ein konsistentes Muster der zerebellären Ataxie gibt [Übersetzung durch die Autorin]. Weiter erklären die Autor*innen den Ursprung dieser Unsicherheit: das Sakkadensystem ist im Gehirn redundant repräsentiert und so kommt es bei Schäden einzelner Komponenten nicht zu einem Ausfall der Sakkaden sondern zu Veränderungen der Sakkadenparameter - Latenz, Amplituden und Geschwindigkeit. (57). Andersherum bedeutet das: von einer Auffälligkeit in der Sakkadenmetrik kann man nicht direkt auf eine zu Grunde liegende Läsion schließen. Und eine Besserung der Sakkadenmetrik kann nicht klar der Wirkung an einer bestimmten Lokalisation zugewiesen werden - eine eindeutige Zuordnung von beidem ist nicht möglich. Vielmehr haben diverse neuronale Netzwerke einen gewissen Einfluss, an erster Stelle steht hier neben dem Kleinhirn der Hirnstamm, der die Burst-Generatoren enthält und Geschwindigkeit von Sakkaden maßgeblich mitbestimmt (57). Die von uns untersuchten, sog. visuell geleiteten Sakkaden involvieren außerdem eine Vielzahl extrazerebellärer Hirnregionen: Retina, Tractus opticus, ncl. geniculatus (Teil des Thalamus), primärer visueller Kortex, extrastriatale kortikale Regionen, Colliculus superior, parietales Augenfeld, frontales und supplementärmotorisches Augenfeld (124).

Bei Patient*innen in fortgeschrittenem Krankheitsstadium kommt dieser Überlegung eine noch größere Rolle zu, da im späteren Krankheitsverlauf immer mehr Funktionssysteme des ZNS in ihrer Funktion eingeschränkt sind und so das Ergebnis „verzerrt“. Selbst wenn es also zu einer Verbesserung der Purkinjenzellfunktion kommen sollte, können weitere Läsionen im Hirnstamm oder im Colliculus superior die Sakkadenmetrik weiter „schlecht halten“. Patienten mit besonders eingeschränkter Okuomotorik führen außerdem zu einer höheren Rate an Drop-outs, da die Sakkaden in der Aufzeichnung nicht mehr abgegrenzt werden können.

Das bringt uns in der GABATAX-Studie an die Grenzen in der Deutbarkeit unserer Ergebnisse. Zwar können wir die Sakkaden gut vermessen statistisch damit arbeiten, allerdings bleibt eine Unsicherheit, worauf die Veränderungen oder auch ausbleibende Veränderungen zurückzuführen sind.

Im Folgenden sind die einzelnen Sakkadenparameter und ihre Störanfälligkeit nochmal einzeln diskutiert:

Die Spitzengeschwindigkeit ist ein guter Parameter zur Erfassung der Funktion der Burst-Generatoren im Hirnstamm. Ihre Interaktion mit dem Kleinhirn kann man sich wie in einem Videospiel vorstellen: Der Hirnstamm sorgt für eine bestimmte, grundlegende Geschwindigkeit, mit der das Rennauto fährt, das Kleinhirn ist wie der Spieler, der die Grundgeschwindigkeit durch Bremsen oder Beschleunigen beeinflussen kann (57). Für die von uns getesteten horizontalen Sakkaden befinden sich die ursächlichen EBN in der paramedian-pontinen formatio reticularis des Pons (66). Die Spitzengeschwindigkeit der Sakkaden wird jedoch von weiteren Faktoren beeinflusst, beispielsweise einer INO oder Abduzenzparese bei der MS, sowie möglicher Fatigue. Durch die sedierende Wirkung mancher Medikamente wie Benzodiazepine nimmt die Spitzengeschwindigkeit zusätzlich ab (111, 118).

Absoluter Amplitudenfehler: Dysmetrische Sakkaden resultieren aus einer Fehlfunktion des Kleinhirns im Rahmen seiner feedback (bzw. feedforward-) -Kontrolle (57). Dabei modulieren

sowohl der vermale Kortex als auch der Ncl. fastiguus die Amplituden - ihre efferenten Signale innervieren die Burst-Neuronen des Hirnstamms (57). Weiter peripher gelegene Pathologien (z.B. eine Myopathie) und supratentorielle Pathologien (z.B. des parietalen Kortex) können ebenso zu dysmetrischen Sakkaden führen. In unserer Studie haben wir bei der Berechnung des absoluten Amplitudenfehlers mit dem absoluten Betrag gearbeitet. Wir haben also nicht unterschieden, ob eine dysmetrische Sakkade hyper- oder hypometrisch war. Dies ist insofern sinnvoll, als dass beides bei den Patient*innen vorkommt und pathologisch ist (62), schränkt jedoch auch die Aussagekraft ein. Wie schon in der Einleitung erläutert, können verschiedene SCAs zu einer unterschiedlichen Konstellation an Hyper- und Hypometrie führen (60, 63). Auch bei der MS kommen – je nach Läsionsort - beide Pathologien vor (120).

Mittels Gain ist eine Unterscheidung zwischen Hypo- und Hypermetrie möglich. Mathematisch gesehen liegt darin im Falle unseres Patient*innenkollektivs jedoch auch seine Schwäche: dadurch, dass aus verschiedenen Gründen sowohl hypometrische als auch hypermetrische Sakkaden vorkommen können „löschen“ sie sich gegenseitig aus. Das ist insbesondere deshalb problematisch, weil allein durch die Grunderkrankung (z.B. SCA6 vs. SCA2) oder die Aufgabe (zentripetale vs. zentrifugale Sakkade, kleine vs. große Sakkade, ipsi- vs. kontralateral) stark unterschiedliche Sakkaden entstehen (53).

Die Sakkadische Latenz wird von allen (von uns erhobenen) Parametern am ausgeprägtesten multifaktoriell beeinflusst. Es sind nicht nur verschiedene Gehirnregionen daran beteiligt, auch wird die sakkadische Latenz mitbestimmt durch die Art des Stimulus, dies hängt unter anderem von folgenden Faktoren ab: Wie schnell wird der Stimulus als real gewertet, wie groß und hell ist er und wie komplex zu erkennen. Es gibt weiterhin Unterschiede zwischen visuellen und auditiven Stimuli. Außerdem beeinflussen die Motivation, Aufmerksamkeit und weitere Faktoren die Latenz (53). Gerade da die „Entstehung“ der sakkadischen Latenz deutlich mehr Mechanismen beinhaltet als die z.B. der Geschwindigkeit (hierzu siehe Einleitung), ist deren Bedeutung bisher umstritten. Bei der MS zum Beispiel können Läsionen in vielen verschiedenen Regionen zu einer Verlängerung der Latenz führen. Dies weist uns auf eine methodische Schwäche der GABATAX-Studie hin: es fehlen diesbezügliche Angaben.

Es soll auch nochmals der Unterschied in den Befunden bei DA und MS beleuchtet werden:

In der Literatur gibt es eine dichte Datenlage zu okulomotorischen Befunden bei Patienten mit degenerativen Ataxien: Kimura und Kolleg*innen konnten zeigen, dass sich Kleinhirnläsionen in Amplitudenfehlern zeigen und bei spinocerebellären Ataxien außerdem eine Verlangsamung der Okulomotorik auftritt (121). Bei Termsarasab et al., Buttner et al. und Moskovich bestätigten sich diese Befunde. Die Kolleg*innen um G. Coarelli stellten sogar fest, dass die okulomotorische Beteiligung bei SCAs bereits im frühen Krankheitsverlauf vorhanden ist, sich Auffälligkeiten hier manchmal bereits vor der eigentlichen Manifestation der Ataxie finden (42). Die SCA2 ist bezogen auf die Augenbewegungsstörungen besonders gut untersucht. Die okulomotorischen Befunde korrelieren nachgewiesenermaßen mit der Länge der CAG-Repeats und der pontinen Atrophie (in der Bildgebung). Von den Autor*innen werden okulomotorische Parameter deshalb sogar explizit als Verlaufparameter vorgeschlagen (25). Die Datenlage spricht also eindeutig für die Eignung okulomotorischer Parameter als „Krankheitsindikator“ bei degenerativen Ataxien, Auffälligkeiten finden sich vor allem in Amplitudenfehler und Geschwindigkeit, die beide in unserer Studie erfasst wurden.

Für die Multiple Sklerose sind Veränderungen der Okulomotorik ebenfalls gut untersucht:

Tilkete untersuchte in seiner Übersichtsarbeit die häufigsten okulomotorischen Defizite bei der MS. In absteigender Reihenfolge waren das: Internukleäre Ophthalmoplegie (INO),

Blickrichtungsnystrismus, sakkadische Hypermetrie und Pendelnystrismus (16). Schon 1976 hatten Mastaglia et al ähnliche Befunde erhoben. Interessant sind auch die Untersuchungen von Moroso, die zeigen, dass die Augenbewegungen bereits beeinträchtigt sein können, wenn klinisch noch keine Ataxie apparent ist und klinische Tests (in diesem Fall der 9-hole-pegboard-Test) noch normal ausfallen (123). Diese vielfältigen Befunde sind insoweit wichtig, weil sie uns zeigen, dass abnormale Augenbewegungen im Falle der MS ein weiteres Ursachenspektrum haben können als bei der DA: von der INO, über Entmarkungsherde im Bereich der Burst-Neuronen und verschiedenen Kleinhirnteilen bis hin zur Eintrittszone des N. Abducens – eines peripheren Nerven. Zwar wurden die Patienten unserer Studie klinisch nach Vorliegen einer zerebellären Ataxie ausgewählt, jedoch wurde das Vorliegen weiterer Pathologien nicht erhoben/ausgeschlossen in der GABATAX-Studie. Dieser Fakt impliziert auch Einschränkungen für das Wirkpotenzial von Gabapentin, denn es ist unwahrscheinlich, dass die Wirkung an all diesen Läsionsorten gegeben ist.

Sakkaden als Surrogatparameter

Wichtig für die Ermessung der klinischen Bedeutung unserer Studienergebnisse ist, ob eine Besserung der Studienparameter auch eine Besserung des klinischen Befindens bedeutet (und, ob eine Verschlechterung der Okulomotorik auch eine klinische Verschlechterung bedeutet). Dazu finden sich in der Literatur nur sehr eingeschränkt Daten. Meist wurde wie auch in unserer Studie gleichzeitig zur okulomotorischen Messung ein klinischer Score, Lebensqualitätsfragebogen oder ähnliches erhoben. Wirkliche statistische Korrelationen gibt es in wenigen Fällen.

Die früher schon erwähnte Studie von Moskovich et al. konnte eine Korrelation von hypometrischen als auch von verlangsamten Sakkaden mit funktionell schlechterem klinischen Status zeigen. Sie bezieht sich dabei sowohl auf den SARA als auch den UHDRS (62).

Alexandre und Kolleg*innen hingegen fanden eine Korrelation von sakkadischer Latenz und SARA (63). Er zeigte außerdem, dass die Lesegeschwindigkeit von Patient*innen mit spinocerebellären Ataxien im Vergleich mit Gesunden reduziert war. Rodriguez-Labrada widerspricht dem: er fand keinen Zusammenhang zwischen SARA und sakkadischen Latenzen, konnte jedoch eine Korrelation mit frontal-exekutiven Funktionen nachweisen.

In der GABATAX-Studie wurde zu jedem Studientermin ein SARA bestimmt. Dieser ist Gegenstand einer weiteren Publikation, deren Ergebnisse jedoch leider noch nicht vorliegen (1).

Während der Entwicklung des SARAs gab es ursprünglich auch eine Bewertung der Okulomotorik als Teilbereich, dieser Teil wurde während der Entwicklung jedoch wieder gestrichen. Die interne Konsistenz (Internal Consistency) des Tests konnte so bedeutend verbessert werden und die Reliabilität stieg (51). Dies lässt vermuten, dass der Punktwert beim okulomotorischen Teil nicht nur von der Ataxie allein abhing, sondern durch weitere Faktoren modelliert wurde. Von welchen anderen Faktoren die Punktzahl im Bereich Okulomotorik abhing und wie genau die okulomotorische Untersuchung aussah, geht leider nicht aus der Veröffentlichung von Schmitz-Hübsch und Kolleg*innen hervor.

Im Gegensatz zum SARA kommen im Brief Ataxia Rating Scale (BARS) Augenbewegungen als Teilleistung vor (125). Wäre dieser verwendet worden, hätte man den Anteil der Okulomotorik an der Ataxie gesondert darstellen können. Dies wäre zur Einordnung der klinischen Bedeutung der Augenbewegungen insgesamt hilfreich gewesen, berührt die okulomotorischen Endpunkte der

Studie ansonsten jedoch nicht. Zwar kommen die Augenbewegungen auch im ICARS vor, dieser ist jedoch sehr lang und aus Praktikabilitätsgründen nicht gut für unsere Studie geeignet gewesen.

Zusammenfassend bleibt die klinische Bedeutung pathologisch-veränderter Sakkaden somit unscharf, vor allem aufgrund unzureichender Datenlage.

Weitere Einschränkungen

Der Jazz-Sensor® misst lediglich die Summe aus der Bewegung beider Augen - nicht der einzelnen Augen. Das hat insbesondere für die MS-Patienten eine Bedeutung, die z.B. aufgrund einer INO einseitig eingeschränkte Adduktionssakkaden haben.

Einen interessanten Ausblick hätte auch ein Post-Treatment-Follow-up gegeben, zumindest hätte die These der Nebenwirkungen weiter unterstützt werden können, wenn sich die Veränderungen nach Absetzen des Medikamentes vollständig zurückbilden.

Schlussfolgerungen bezüglich unserer Hypothese

Die Quantifizierung von Augenbewegungen ist eine zuverlässige und einfach durchzuführende Methode. Sowohl degenerative Ataxien als auch die Multiple Sklerose zeigen in diesem Bereich auffällige Befunde. Methodische Einschränkungen der Studie ergeben sich vor allem daraus, dass es keine Referenzwerte einer gesunden Kontrollgruppe gibt. Sakkadenparameter können aufgrund einer Vielzahl von extrazerebellären Pathologien verändert sein, was die Interpretation von Veränderungen zusätzlich erschwert. Dieses Argument gewinnt weiter an Bedeutung, wenn die Grunderkrankung voranschreitet und sich die Reservekapazität des Funktionssystems Kleinhirn-Hirnstamm erschöpft.

Inhaltlich

Selektion des Patientenkollektivs

Die Gruppe der DA war in unbekanntem Ausmaß heterogen, was die Grunderkrankung anbelangt. Unterschieden wurde in der Studie lediglich, ob es einen Mutationsnachweis gibt oder nicht. Daraus resultieren im Prinzip gleich drei Limitationen: es bleibt unklar, welche Grunderkrankungen überhaupt in der Studienpopulation enthalten sind und der jeweilige Anteil an der Gruppe bleibt ebenso unklar. Durch die Heterogenität ist die Varianz der Baseline-Daten groß. All dies mindert die statistische Aussagekraft. Gibt es zum Beispiel einen starken Behandlungseffekt bei den Patient*innen mit SCA3, aber nicht bei der SCA2, wird sich das nicht im Ergebnis wiederfinden. Es birgt sogar die Gefahr, eine statistische Verzerrung (Bias) zu schaffen. Allerdings wären die Subgruppen der Patienten mit DA so klein, dass eine aufgeteilte Analyse kaum Aussagekraft hätte. Die Rekrutierung einer ausreichend großen Studienkohorte ist für eine monozentrische Studie bei der geringen Prävalenz der Grunderkrankungen unrealistisch – das kann nur durch eine multizentrische Studie erreicht werden.

In unserer Studie wurde in beiden Patient*innenkollektiven nicht unterschieden, wie weit fortgeschritten die Erkrankung der einzelnen Patient*innen ist. Es gab also Patient*innen mit unterschiedlich ausgedehnter ZNS-Beteiligung außerhalb von Kleinhirn und Hirnstamm. Auch dies kann zu einer Minderung der Signifikanz beigetragen haben, indem diese Defizite eine ausreichende Besserung „verhindert“ haben, obwohl Gabapentin eigentlich wirksam war. In der Schlussfolgerung heißt das, dass man nur Patient*innen in die Studie einschließen sollte, die zwar bereits klinisch betroffen sind aber noch keine ausgeprägte extrazerebelläre Pathologie zeigen, in dieser Subgruppe könnte man evtl. einen größeren Effekt nachweisen. Auch dies würde ein größeres Patientenkollektiv erfordern und ist damit in einem Setting mit mehreren Studienzentren realistischer als in GABATAX. Unsere Studie hingegen zeigt eher ein Abbild des realen und sehr gemischten Patientenkollektivs einer Klinik oder Praxis.

Für unsere Studie hätte die Aussagekraft erhöht werden können und die Streuung der Baselinedaten vermindert, wenn vorher durch eine bessere Anamnese und klinische Untersuchung die MS-Patienten sorgfältiger ausgewählt worden wären. Auch eine Korrelation mit bildgebenden Befunden oder ein funktioneller Index wie die „Expanded Disability Status Scale“ hätten dabei helfen können. Das hätte auch retrospektive Überlegungen möglich gemacht, welche Patienten besonders viel oder wenig profitieren. Der eh schon zähe Prozess der Rekrutierung wäre dadurch allerdings weiter erschwert worden.

Negativ fällt bei der Auswertung unserer Studie außerdem auf, dass es unter den MS-Patient*innen außergewöhnlich viele Studienabbrecher gab. Im Vergleich mit der DA-Gruppe haben viel weniger Patient*innen die Untersuchungen komplettiert. Es ist unwahrscheinlich, dass der Aufwand der Untersuchung der Grund dafür ist, denn in der DA-Gruppe trat das Problem nicht auf. Meistens folgte der Studienabbruch der persönlichen Entscheidung der Patient*innen und wir erfuhren wenig über die Beweggründe.

Die Wirkung von Gabapentin auf den Calciumhaushalt der Zellen

In der Einleitung wurde bereits der wissenschaftlich am besten bewiesene Wirkmechanismus von Gabapentin dargelegt: die Bindung an die Alpha2Delta-Untereinheit spannungsabhängiger P/Q-Calciumkanäle. Hierfür gibt es in der Literatur zahlreiche und qualitativ hochwertige Belege.

Ein Review aus dem Jahr 2020 hat die Diskussion zur Wirkungsweise von GBP jedoch nochmals aktualisiert. Die Kolleg*innen um Sills legen dar, dass Gabapentin wie auch Pregabalin mit den bekannten Calciumkanälen zwar interagieren, die Rolle dieser Kanäle für die antikonvulsive Wirkung jedoch unsicher ist (126). Die Bindung an die Alpha2Delta-Untereinheit der spannungsabhängigen Calciumkanäle löst ihnen zufolge Konformationsveränderungen des Ionenkanals aus, die die Assoziation mit anderen Proteinen verändern. Zum Beispiel wird das Einbauen der Alpha1-Untereinheit (die Pore des Ionenkanals) darüber moduliert. Unverstanden bleibt jedoch, dass Calciumströme sich in Alpha2Delta-1-knock out-Mäusen unverändert zeigten. Eine Wirkung von GBP und Pregabalin über GABAerge Aktivität schließen die Kolleg*innen aus, auch wenn es vereinzelte Evidenz gibt, dass GBP den präsynaptischen Transmitterhaushalt moduliert (113).

Ein weiterer Review von den Kolleg*innen um Calandre setzte sich 2016 mit den Wirkmechanismen von GBP auseinander und kam ebenfalls zu dem Schluss, dass es in der Literatur verschiedene und teilweise widersprüchliche Aussagen darüber gibt, ob GBP den Calciumfluss in Neuronen verändert (127). Im Falle eines reduzierten Einwärtsstromes in die

präsynaptischen Nervenenden führt es jedoch zur reduzierten Ausschüttung verschiedener, exzitatorischer Neurotransmitter wie Glutamat und Substanz P (128).

Wieder andere Ergebnisse publizierten Hebilch et al.: sie wiesen eine Wirkung von Gabapentin auf Calciumströme 17-20h nach Verabreichung nach, nicht jedoch 3-6h danach. Das lässt die Autor*innen vermuten, dass es durch Bindung an die Alpha2-Delta-Untereinheit zu einer Wirkung über intrazelluläre Mechanismen kommt (129). Diese Annahme unterstützen auch Hendrich und Kolleg*innen: sie postulieren, dass durch die Bindung von Gabapentin an die Alpha2Delta-Untereinheit mehr spannungsabhängige Calciumkanäle in die intrazellulären Membranen (z.B. des endoplasmatischen Retikulums) eingebaut werden und weniger in die Plasmamembran. So sorgt GBP letztendlich für einen verminderten spannungsabhängigen Calciumfluss an der Plasmamembran (130). Zuletzt existiert eine weitere Studie am Mausmodell: das mutierte Ataxin2 in den Mäusen verursacht einen verstärkten Ausstrom von Calcium aus dem endoplasmatischen Retikulum, was über einen vermehrten Calciumgehalt des Zytoplasmas zu vermehrtem Zelltod führt (131).

Ein interessanter Gedanke wird gleich in mehreren der oben genannten Studien angesprochen: es ist denkbar, dass GBP an unterschiedlichen Zellen in unterschiedlicher Art und Weise wirkt. Die unterschiedlichen und teilweise widersprüchlichen Studienergebnisse zeigen auf, dass die Wirkungsweise von Gabapentin bisher nicht ausreichend geklärt ist. Das erschwert die Schlussfolgerungen einer möglichen Wirkung oder Wirkungslosigkeit auf verschiedene Hirnareale.

Weitere mögliche Wirkweisen

Immer wieder gibt es einzelne Veröffentlichungen, die andere Wirkmechanismen des Medikamentes belegen möchten. Taylor fasste solche Hypothesen bereits 1998 in einem Review zusammen (98): Demnach sei Gabapentin ein Mischtyp-Inhibitor der GABA-Transaminase und auch ein Aktivator der GAD, wodurch die Synthese von GABA aus Glutamat erhöht werde. Darüber hinaus inhibiere GBP den Monoamin-Transmitter-Release. Es verursache eine 10-15% Verminderung der Ausschüttung von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Gleichzeitig erhöhe es den Serotoninspiegel in Gesunden. Darüber hinaus wird dem Medikament noch eine neuroprotektive Wirkung zugesprochen: es inhibiere auch die BCAA-Transaminase, was dazu führe, dass die zytosolischen Konzentrationen von Glutamat sinken, wodurch wiederum der Glutamat-vermittelte Zelltod reduziert werde. Im Tierexperiment habe Gabapentin ähnlich anxiolytisch gewirkt wie Benzodiazepine, auch diese Wirkung wird der Erhöhung von GABA zugewiesen.

2008 hypothetisierte Landmark in ihrer Übersichtsarbeit zu Antiepileptika, dass Gabapentin auch an Natriumkanälen wirke und diese hemme. So vermindere es die glutamaterge Transmission durch Hemmung der Exozytose (132).

Schon mehrfach wurde die Wirkung von Gabapentin über Modulation des Neurotransmitterhaushaltes diskutiert, gerade da sich so sein breites Wirkspektrum besser erklären lässt. Die in o.g. Studien vorgeschlagenen Wirkmechanismen wirken unzusammenhängend und stellen keine wissenschaftlich belastbare Datenlage dar. Ob sie nur statistische Phänomene bleiben oder echte Effekte darstellen, ist mehr als fraglich. Gleiches gilt für weitere Wirkhypothesen, z.B. über Natriumkanäle.

Das beschränkte Wirkpotenzial der Substanz Gabapentin

Die Frage nach dem theoretischen Wirkpotenzial von GBP versuchten z.B. Bushart et al. in ihrem Review 2018 zu beantworten. Sie sehen den Grund für das „Versagen“ der Purkinjezellen nicht nur in der fehlerhaften Schrittmacheraktivität, sondern auch in der Depolarisation des Membranpotenzials. Dieses stellt sich bei Kranken bei deutlich weniger negativen Werten (-41mV) ein, und der Schwellenwert zur Generierung eines Aktionspotenzials wird einfacher erreicht. Des Weiteren sehen die Autor*innen den Grund in der reduzierten After Hyperpolarisation nach dem Aktionspotential. Fehlerhafte Schrittmacheraktivität und verändertes Membranpotenzial führen die Autor*innen dabei auf dysfunktionale Kaliumkanäle zurück und nicht auf Calciumkanäle (13). Sie betonen in ihrer Übersichtsarbeit, dass für eine zuverlässige Besserung in jedem Fall alle drei Punkte gebessert werden müssten. Selbst wenn GBP allein über die Calciumkanäle ausreichend wirkt, kann eine registrierbare Verbesserung ausbleiben. Eine solche Besserung gelang den Kolleg*innen experimentell nur durch die Kombination von Chlorzoxazone (ein nicht-selektiver Aktivator von calciumabhängigen Kaliumkanälen) und Baclofen (ein GABA-B-Agonist), auch wenn die Funktionsfähigkeit der Purkinjezellen weiterhin schlechter als die in Wildtypmäusen blieb.

Die Rolle von Calcium in der Entstehung von Ataxien und alternative Therapieoptionen

Einiges spricht für eine zentrale Rolle des Calciums in der Pathophysiologie von Ataxien:

In einer etwas früheren Arbeit aus dem Jahr 2016 betont der eben schon erwähnte Autor Bushart die Rolle des Calciumhaushaltes bei Ataxien: Purkinjezellen sind Schrittmacherzellen, die spontan und repetitiv - also unabhängig vom Input - Aktionspotenziale generieren. Damit assoziiert ist ein hoher Calciumfluss nach intrazellulär sowie ein starker Metabolismus (92). Durch Veränderung der Calciumströme kommt es zu Ataxien. Nachgewiesen ist der Einfluss gestörter Calcium-Homöostase auf die Pathophysiologie bisher bei SCA1, SCA2 und SCA7 (92). Laut Autor liegt ein pathologisch erhöhter intrazellulärer Calciumgehalt vor. In seiner Übersichtsarbeit verweist der Autor auf eine Studie an (SCA1-) Mäusen, in welcher die Ausschaltung eines Calciumkanals gelang, welcher normalerweise für den Einstrom von Calcium in die Zelle sorgt. Dies hatte eine Besserung der motorischen Leistung und auch eine Besserung der Dendriten-Morphologie zur Folge (96).

Ein weiteres Argument für die Rolle von Calcium ist, dass es unter den Ataxien auch Formen gibt, die durch eine Mutation verursacht werden, welche für einen P/Q-spannungsabhängigen Calciumkanal codiert. Dies ist der Fall bei der SCA6 und episodischen Ataxie Typ2: hier besteht eine Mutation im CACNA1A-Gen. Durch die Mutation kommt es zu reduzierter Schrittmachertätigkeit der Purkinjezellen und Ataxie (78). Nakamura et al. führten (wie weiter oben schon beschrieben), eine Studie an SCA6-Patienten mit Gabapentin durch. Im ICARS und posturalen Untersuchungen konnten jedoch keine signifikanten Verbesserungen erzielt werden. Die Studienqualität ist leider wie schon erwähnt allerdings schlecht.

Studien zur Rolle von Calcium bei der Entstehung und Therapie von Ataxien im Rahmen der MS existieren leider nicht.

In der Literatur sind zunehmend Veröffentlichungen zu finden, die Kaliumkanäle in den Fokus der Therapie von Ataxien setzen. In einem Mausmodell der SCA6 konnte durch die chronische Gabe

von 4-AP die Ataxie verringert werden. Auf physiologischer Ebene konnte eine Erholung der spontanen Entladungsfrequenz der Purkinjezellen nachgewiesen werden (11).

Auch Hourez et al. wiesen am Mausmodell nach, dass Aminopyridine (jedoch ausschließlich bei jungen Mäusen) die motorische Funktion verbesserten. Sie stellten darüber hinaus einen interessanten Zusammenhang zwischen Calcium- und Kalium-Haushalt der Purkinjezellen her: Via Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionsäure (AMPA)-Rezeptoren (eine Unterform der Glutamat-Rezeptoren) kommt es demnach zur Aktivierung spannungsabhängiger Calcium-Kanäle, wodurch das intrazelluläre Calcium ansteigt. Über diverse Kaskaden kommt es in der Folge zur Internalisierung von Kalium-Kanälen (deren Funktion damit ausfällt) (133).

Weitere Grundlagenforschung haben Alvina und Khodakhah betrieben. Sie wiesen nach, dass 4-AP die Präzision der Schrittmacherfunktion der Purkinjezellen erhöht. Experimentell entspricht dies der Wirkung von Chlorzoxazone. Durch die Wirkung am Kaliumkanal werde das Aktionspotential verlängert und die schon erwähnte After Hyperpolarisation erhöht (78).

Zusammenfassend gibt es ausreichend wissenschaftliche Hinweise auf eine Schlüsselrolle von Calcium bei der Entstehung degenerativer Ataxien, wobei der genaue Mechanismus unklar bleibt. Die Rolle von Calcium in der Pathophysiologie der MS ist hingegen nicht untersucht. Kaliumkanalblocker stellen als alleinige Behandlung oder in Ergänzung zu Calciumkanalblockern eine vielversprechende Therapieoption dar.

Schlussfolgerungen bezüglich unserer Hypothese

Unsere Hypothese, die eine anti-ataktische Wirkung von Gabapentin über spannungsabhängige Calciumkanäle im Sinne einer membranstabilisierenden Wirkung postulierte, war im Kontext der wissenschaftlichen Evidenz eine sinnvolle Testhypothese. Dennoch lassen unsere Ergebnisse schlussfolgern, dass sie verworfen werden muss. Das Medikament zeigte sich unwirksam auf die Okulomotorik (konkreter: Sakkadenmetrik) unserer Ataxiepatient*innen. Eine mögliche Ursache liegt darin, dass ein Eingreifen in die Calciumhomöostase allein als Ansatzpunkt für die Behandlung einer Ataxie nicht ausreichend oder falsch ist. Aufgrund sehr unterschiedlicher Grundvoraussetzungen in unserem kleinen und in mehrerer Hinsicht heterogenem Patientenkollektiv könnte sich eine Besserung bestimmter Patienten außerdem einer statistischen Signifikanz entziehen.

Pathomechanismus der Nebenwirkungen

Es ist davon auszugehen, dass die von uns gezeigten okulomotorischen Effekte auf Nebenwirkungen von GBP zurückgehen. Aber wie führt die Substanz zur Verlangsamung der Sakkaden?

Sehr ausführliche und interessante Untersuchungen haben Busetini et al. unternommen. Ihre Studie wurde bereits unter dem Punkt „Zusammenfassung der Ergebnisse“ erwähnt und unter „Vergleich mit anderen Studien“ ausführlich in ihrem Ablauf besprochen. Die Ergebnisse lauten zusammengefasst: Die beiden verwendeten GABA-A-Agonisten (Propofol und Midazolam) senken die Spitzengeschwindigkeit der Sakkaden und verlängern die sakkadische Latenz. Der noradrenerge Alpha-Agonist als dritte untersuchte Substanz entbehrt dieser Effekte. Die Dauer der

Sakkaden verlängert sich durch alle drei Sedativa. Auf physiologischer Ebene werden von den Autor*innen unterschiedliche Hypothesen ins Feld geführt: Suppression der formatio reticularis des Hirnstamms, Suppression via Pyramidenzellen (welche wiederum bekanntermaßen durch GABA-Agonisten supprimiert werden) oder Wirkung auf den okulomotorischen Vermis des Kleinhirns.

Der Vergleich von GABATAX mit dieser Studie ist aus zwei Gründen besonders interessant:

Erstens kommt es in der Studie von Busetini zu einer Abnahme der Spitzengeschwindigkeit durch Midazolam und Propofol. Interessant ist, dass der Effekt einerseits bei Gesunden eintritt und andererseits fehlt bei Einnahme des noradrenergen Alpha2-Agonisten. Das spricht dafür, dass es sich um einen mehr oder weniger medikamentenspezifischen Effekt der GABA-Agonisten handelt. Warum tritt also der gleiche Effekt auch bei unseren Patient*innen mit degenerativen Ataxien unter Gabapentineinnahme ein? Daraus ergibt sich die mögliche These: *Der Effekt beruht in allen Fällen auf einer GABAergen Wirkung.* Vermutlich ist der Ort der Wirkung im Pons zu lokalisieren – hier befinden sich die formatio reticularis (der wahrscheinliche Wirkort der Benzodiazepine) als auch die EBN (der Ort, an dem horizontale Sakkaden generiert werden).

Gegen die sog. „GABAerge Hypothese“ spricht allerdings die Studie von Bandini und Kolleg*innen, die sich explizit mit der GABAergen Wirkung von Gabapentin beschäftigt. Untersucht wurden Patient*innen mit einem erworbenen Pendelnystagmus, die in einem Crossover-Design Vigabatrin und GBP erhielten. Vigabatrin ist ein Struktur analogon des Neurotransmitters GABA und inhibiert irreversibel die GABA-Transaminase, wodurch konsekutiv die Konzentration von GABA im ZNS ansteigt. Der Nystagmus besserte sich bei 4/5 Patient*innen durch Gabapentin, nur bei 1/5 Patient*in durch Vigabatrin (die/der gleiche Patient*in profitierte jedoch auch von Gabapentin). Die Autor*innen leiten daraus ab, dass der nutzbringende Effekt nicht GABAerg ist und schlagen stattdessen die Inhibition von NMDA-Rezeptoren durch GBP vor, da sich auch Memantine in der weiterführenden Literatur positiv auf den erworbenen Pendelnystagmus auswirkte (dies wurde von uns bereits weiter oben diskutiert). Kritisch zu bedenken ist bei Diskussion dieser Studie jedoch, dass es sich um eine extrem geringe Fallzahl mit nur fünf Patienten ohne Placebokontrolle handelte.

Zweitens ändern sich in der Studie von Busetini durch die GABA-Agonisten die Amplituden – sie werden hypometrischer. Der Effekt war ebenfalls in der GABATAX-Studie zu beobachten. Dies lässt sich über die sog. Main-Sequence-Relationship erklären. Demnach besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Spitzengeschwindigkeit und der Amplitude einer Sakkade. Wenn die Spitzengeschwindigkeit stark abnimmt, vermindert sich auch die Amplitude. Eine von den Autor*innen vorgeschlagene Wirkung der Sedativa auf den okulomotorischen Vermis kommt ebenso in Betracht.

Zwei weitere Studien stützen die These, dass GBP zu Ataxie und der Abnahme von Sakkadengeschwindigkeit führen kann:

In einer Übersichtsarbeit von Zaccara 2007 wurden insgesamt fünf Studien zu Nebenwirkungen von Gabapentin (in der Dosierung 600-1800mg/d) eingeschlossen. Gabapentin war signifikant assoziiert mit Somnolenz und Schwindel. Außerdem traten auf: Ataxie, Doppelbilder, Kopfschmerzen, Nystagmus und Tremor (134).

Die Studie von Noachter et al. wurde bereits unter „Zusammenfassung der Ergebnisse“ erwähnt. Sie untersuchte die Wirkung einer Einzeldosis Gabapentin 600 mg (vs. Carbamazepin 400 mg und Placebo) auf 12 gesunde Probanden. Okulomotorische Messungen erfolgten 2,5 h und 7 h später. Es konnte eine Verminderung der Spitzengeschwindigkeit der Sakkaden für beide Medikamente

gezeigt werden. Carbamazepin verlängerte außerdem die Dauer der Sakkaden, während Gabapentin die posturale Stabilität mit geöffneten und geschlossenen Füßen verschlechterte (108).

Insgesamt stützt die Studienlage unsere Hypothese, dass die in unserer Arbeit beobachtete Abnahme der Sakkadengeschwindigkeit ein sedierender Effekt von Gabapentin auf das ZNS sein könnte.

Schlussfolgerungen

Zur Beantwortung der Frage, ob Gabapentin die Symptome im Rahmen von entzündlichen und degenerativen Ataxien mildern kann, wurde in dieser Arbeit die Okulomotorik (konkreter Sakkadenmetrik) von 41 Patienten untersucht. Ursprünglich nahmen 72 Patienten an der Studie teil.

Der Wirkmechanismus von Gabapentin ist bis heute nicht ausreichend geklärt, dennoch gab es vor Beginn unserer Studie genügend Hinweise auf ein anti-ataktisches Wirkpotenzial über den Mechanismus einer Membranstabilisierung an Burst-Neuronen des Hirnstammes und an den Purkinjezellen im Kleinhirn. Wir hypothesierten deshalb, dass sich die von uns bestimmten Parameter Spitzengeschwindigkeit, absoluter und relativer Amplitudenfehler (Gain) sowie sakkadische Latenz durch die Einnahme GBP im Vergleich zu Placebo bessern.

Die von uns verwendete Okulographie ist eine zuverlässige und einfache Methode, diese Veränderungen zu erfassen. Ein Vergleich mit Placebo wurde gewählt, weil keine etablierte medikamentöse Therapie existiert. Die klinische Verträglichkeit des Medikamentes während der Studie war gut.

In der Auswertung der okulomotorischen Untersuchungen zeigten sich:

- Eine Verlangsamung der Spitzengeschwindigkeit in der Gruppe der DA-Patient*innen, die mit Verum behandelt wurden.
- Eine Erhöhung des Amplitudenfehlers in der Gruppe der DA-Patient*innen, die mit Verum behandelt wurden.
- Eine Erhöhung des Gain in der Gruppe der DA-Patient*innen, die mit Placebo behandelt wurden.
- Kein signifikanter Effekt bei den Patient*innen in der MS-Gruppe.

Unsere Hypothese, dass Gabapentin zu einer okulomotorisch messbaren Verbesserung der Ataxie führt, muss anhand dieser Ergebnisse verworfen werden. Das Medikament zeigte keine positive Wirkung auf die Sakkadenmetrik.

Eine mögliche Ursache liegt darin, dass die Calciumhomöostase allein als Ansatzpunkt für die Behandlung einer Ataxie nicht ausreicht. Durch die unklare konkrete Wirkungsweise von Gabapentin entstehen in dieser Hinsicht weitere Unsicherheiten. Aufgrund unterschiedlich ausgeprägter extrazerebellärer Pathologien in unserem heterogenen Patientenkollektiv kann eine Besserung der Okulomotorik auch bei ausreichender Wirkung von Gabapentin ausbleiben. Die geringe Größe der Kohorte ist in Anbetracht der Heterogenität ein weiteres Problem. Denkbar ist außerdem, dass bei einem weiten Voranschreiten der Ataxie die Reservekapazität des Funktionssystems so weit erschöpft ist, dass über eine Besserung der Membranphysiologie die Defizite nicht kompensiert werden können. Schließlich sind die potenziellen Gründe für veränderte Sakkaden vielfältig und eine ausbleibende Besserung schließt eine Wirkung von Gabapentin nicht aus.

Methodische Einschränkungen der Studie ergeben sich insbesondere aus dem Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe, um Referenzen für die okulomotorischen Messungen zu erstellen und aus fehlenden klinischen Daten bezüglich des Grundzustandes der Patienten bzw. auch hier den potenziell sehr unterschiedlichen Ausgangszuständen. Eingeschränkt wird die Aussagekraft unserer Ergebnisse dadurch, dass die klinische Bedeutung der Sakkadenmetrik für die Patient*innen im Alltag unsicher ist.

Wahrscheinlich ursächlich für die erhobenen Untersuchungsergebnisse sind hingegen Nebenwirkungen, deren Pathomechanismus nicht detailliert klar ist, die aber auf einer Sedierung der Patient*innen und evtl. einer zusätzlichen Zunahme der Ataxie beruhen.

In zukünftigen Studien wäre ein größeres Patient*innenkollektiv wünschenswert, um aussagekräftige Subgruppenanalysen zu erlauben. Dies ist vermutlich nur durch mehrere Studienzentren zu erreichen. Dabei sollte auf die verschiedenen Grunderkrankungen eingegangen werden und auch auf den klinischen Status der Patient*innen sowie den Vergleich zu gesunden Kontrollen. Ein Post-Treatment-Follow-up wäre außerdem wünschenswert.

Da eine Ataxie einen hohen funktionellen Anteil an der Behinderung von Patient*innen hat und für viele Patient*innen bisher keine ursächliche Therapie besteht, sollte dringend weitere Forschung betrieben werden. Gerade weil die Ätiologie vielfältig sein kann und die zugrunde liegende Pathophysiologie teilweise verborgen bleibt, ist es sinnvoll, sich auf die gemeinsame Endstrecke der diversen Erkrankungen zu konzentrieren. Dieses Vorgehen ist für eine größere Gruppe von Menschen erfolgversprechender als das Unternehmen, für jeden eine maßgeschneiderte Therapie finden zu wollen. Eine besondere Bedeutung nehmen dabei Studien hoher Qualität wie die unsere ein, die durch Randomisierung und Verblindung in der Lage sind, klinische Effekte wissenschaftlich sicher zu beurteilen. Eine vielversprechende und gut verfügbare Therapieoption der Zukunft stellen Kaliumkanalblocker, z.B. Aminopyridine dar.

Literatur

1. Charlotte Wunsch. Der Effekt von Gabapentin auf cerebelläre Ataxie bei degenerativen und entzündlichen ZNS-Erkrankungen gemessen anhand funktioneller Skalen: Monographie zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae; 2021.
2. Klinker R, Pape H-C, Silbernagl S, Bauer C, Gay R, Rothenburger A. Physiologie: Ideal für die neue AO. 5., komplett überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
3. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker R, Hrsg. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019.
4. Bähr M, Frotscher M, Duus P. Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Funktion, Klinik. 9., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009.
5. Koziol LF, Budding D, Andreasen N, D'Arrigo S, Bulgheroni S, Imamizu H, Ito M, Manto M, Marvel C, Parker K, Pezzulo G, Ramnani N, Riva D, Schmähmann J, Vandervert L, Yamazaki T. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum* 2014; 13(1):151–77. doi: 10.1007/s12311-013-0511-x.
6. Schmähmann JD. The cerebellum and cognition. *Neurosci Lett* 2019; 688:62–75. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29997061/>.
7. Sokolov AA, Miall RC, Ivry RB. The Cerebellum: Adaptive Prediction for Movement and Cognition. *Trends Cogn Sci* 2017; 21(5):313–32. doi: 10.1016/j.tics.2017.02.005.
8. Bodranghien F, Bastian A, Casali C, Hallett M, Louis ED, Manto M, Mariën P, Nowak DA, Schmähmann JD, Serrao M, Steiner KM, Strupp M, Tilikete C, Timmann D, van Dun K. Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndromes. *Cerebellum* 2016; 15(3):369–91. doi: 10.1007/s12311-015-0687-3.
9. van Broekhoven P, Frens MA, Sillevis Smitt PA, van der Geest JN. Eye movements as a marker for cerebellar damage in paraneoplastic neurological syndromes. *Parkinsonism & related disorders* 2007; 13:S296-S300. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18267253/>.
10. Gazulla J, Benavente I. Single-blind, placebo-controlled pilot study of pregabalin for ataxia in cortical cerebellar atrophy. *Acta Neurol Scand* 2007; 116(4):235–8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00912.x.
11. Jayabal S, Chang HHV, Cullen KE, Watt AJ. 4-aminopyridine reverses ataxia and cerebellar firing deficiency in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 6. *Sci Rep* 2016; 6:29489. doi: 10.1038/srep29489.
12. Bushart DD, Shakkottai VG. Ion channel dysfunction in cerebellar ataxia. *Neurosci Lett* 2019; 688:41–8. doi: 10.1016/j.neulet.2018.02.005.
13. Bushart DD, Chopra R, Singh V, Murphy GG, Wulff H, Shakkottai VG. Targeting potassium channels to treat cerebellar ataxia. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5(3):297–314. doi: 10.1002/acn3.527.
14. Zeeuw CI de, Lisberger SG, Raymond JL. Diversity and dynamism in the cerebellum. *Nature neuroscience* 2021; 24(2):160–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33288911/>.
15. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of

- predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114 (Pt 2):1045–56. doi: 10.1093/brain/114.2.1045.
16. Tilikete C, Jasse L, Vukusic S, Durand-Dubief F, Vardanian C, Pélisson D, Vighetto A. Persistent ocular motor manifestations and related visual consequences in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1233:327–34. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06116.x.
 17. Silva R de, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, Giunti P. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1):51. doi: 10.1186/s13023-019-1013-9.
 18. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378(2):169–80. doi: 10.1056/NEJMra1401483.
 19. Koduah P, Paul F, Dörr J-M. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *EPMA J* 2017; 8(4):313–25. doi: 10.1007/s13167-017-0120-8.
 20. Borisow N, Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J, Hellwig K. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an overview of family planning and pregnancy. *EPMA J* 2012; 3(1):9. doi: 10.1186/1878-5085-3-9.
 21. Gold SM, Willing A, Leypoldt F, Paul F, Friese MA. Sex differences in autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Immunopathol* 2019; 41(2):177–88. doi: 10.1007/s00281-018-0723-8.
 22. Serra A, Chisari CG, Matta M. Eye Movement Abnormalities in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Modeling, and Treatment. *Front Neurol* 2018; 9:31. doi: 10.3389/fneur.2018.00031.
 23. Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX, Hrsg. *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis. 7., überarbeitete und erweiterte Auflage.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2017.
 24. Pawlitzki M, Horbrügger M, Loewe K, Kaufmann J, Opfer R, Wagner M, Al-Nosairy KO, Meuth SG, Hoffmann MB, Schippling S. MS optic neuritis-induced long-term structural changes within the visual pathway. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(2). doi: 10.1212/NXI.0000000000000665.
 25. Tavazzi E, Jakimovski D, Kuhle J, Hagemeyer J, Ozel O, Ramanathan M, Barro C, Bergsland N, Tomic D, Kropshofer H, Leppert D, Michalak Z, Lincoff N, Dwyer MG, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Serum neurofilament light chain and optical coherence tomography measures in MS: A longitudinal study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(4). doi: 10.1212/NXI.0000000000000737.
 26. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(9):545–58. doi: 10.1038/nri3871.
 27. Uher T, Krasensky J, Malpas C, Bergsland N, Dwyer MG, Kubala Havrdova E, Vaneckova M, Horakova D, Zivadinov R, Kalincik T. Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8(3). doi: 10.1212/NXI.0000000000000979.
 28. Jacobs BM, Noyce AJ, Giovannoni G, Dobson R. BMI and low vitamin D are causal factors for multiple sclerosis: A Mendelian Randomization study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(2). doi: 10.1212/NXI.0000000000000662.

29. Bismarck O von, Dankowski T, Ambrosius B, Hessler N, Antony G, Ziegler A, Hoshi M-M, Aly L, Luessi F, Groppa S, Klotz L, Meuth SG, Tackenberg B, Stoppe M, Then Bergh F, Tumani H, Kümpfel T, Stangel M, Heesen C, Wildemann B, Paul F, Bayas A, Warnke C, Weber F, Linker RA, Ziemann U, Zettl UK, Zipp F, Wiendl H, Hemmer B, Gold R, Salmen A. Treatment choices and neuropsychological symptoms of a large cohort of early MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5(3):e446. doi: 10.1212/NXI.0000000000000446.
30. RJ Swingler, DAS Compston. The morbidity of multiple sclerosis. *Quarterly Journal of Medicine* April 1992; New Series 83(No. 300):pp. 325-337.
31. Riise T, Grønning M, Aarli JA, Nyland H, Larsen JP, Edland A. Prognostic factors for life expectancy in multiple sclerosis analysed by. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(10):1031–6. doi: 10.1016/0895-4356(88)90041-8.
32. Derwenskus J, Rucker JC, Serra A, Stahl JS, Downey DL, Adams NL, Leigh RJ. Abnormal eye movements predict disability in MS: two-year follow-up. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1039:521–3. doi: 10.1196/annals.1325.058.
33. Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V. *Qualitätshandbuch MS / NMOSD: Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose / Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen für Ärzte* [Stand: 17.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/01/KKN_2004_WEB_medikamentenhandbuch.pdf.
34. Prof. Dr. Ralf Gold. *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*; 2012. Verfügbar unter: https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030-0501_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_Archiv-min.pdf.
35. European Medicines Agency. *Fampyra: fampridine*: European Medicines Agency; 2020.
36. Manto M-U. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 2005; 4(1):2–6. doi: 10.1080/14734220510007914.
37. Schöls L, Amoiridis G, Büttner T, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol* 1997; 42(6):924–32. doi: 10.1002/ana.410420615.
38. Coutelier M, Blesneac I, Monteil A, Monin M-L, Ando K, Mundwiller E, Brusco A, Le Ber I, Anheim M, Castrioto A, Duyckaerts C, Brice A, Durr A, Lory P, Stevanin G. A Recurrent Mutation in CACNA1G Alters Cav3.1 T-Type Calcium-Channel Conduction and Causes Autosomal-Dominant Cerebellar Ataxia. *Am J Hum Genet* 2015; 97(5):726–37. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.09.007.
39. Arias M, García-Murias M, Sobrido MJ. Spinocerebellar ataxia 36 (SCA36): “Costa da Morte ataxia”. *Neurología (English Edition)* 2017; 32(6):386–93. doi: 10.1016/j.nrleng.2014.11.004.
40. Harding AE. CLASSIFICATION OF THE HEREDITARY ATAXIAS AND PARAPLEGIAS. *Lancet* 1983; 321(8334):1151–5. doi: 10.1016/s0140-6736(83)92879-9.
41. Rosenberg RN. Autosomal dominant cerebellar phenotypes: the genotype has settled the issue. *Neurology* 1995; 45(1):1–5. doi: 10.1212/wnl.45.1.1.
42. Coarelli G, Brice A, Durr A. Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. *F1000Res* 2018; 7. doi: 10.12688/f1000research.15788.1.

43. Jacobi H, Bauer P, Giunti P, Labrum R, Sweeney MG, Charles P, Dürr A, Marelli C, Globas C, Linnemann C, Schöls L, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Schmitz-Hübsch T, Fancellu R, Mariotti C, Tomasello C, Baliko L, Melegh B, Filla A, Rinaldi C, van de Warrenburg BP, Verstappen CCP, Szymanski S, Berciano J, Infante J, Timmann D, Boesch S, Hering S, Depondt C, Pandolfo M, Kang J-S, Ratzka S, Schulz J, Du Tezenas Montcel S, Klockgether T. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2-year follow-up study. *Neurology* 2011; 77(11):1035–41. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822e7ca0.
44. Bird TD. Hereditary Ataxia Overview [Stand: 09.11.2016]. Verfügbar unter: <file:///C:/Users/linda/Dropbox/Promotion/Papers/gelesen/Hereditary%20Ataxia%20Overview%20-%20GeneReviews%20AE%20-%20NCBI%20Bookshelf.html>.
45. Subramony SH AT. Spinocerebellar Ataxia Type 1 [Synonym: SCA1] [Stand: 09.11.2016]. Verfügbar unter: <file:///C:/Users/linda/Dropbox/Promotion/Papers/gelesen/Spinocerebellar%20Ataxia%20Type%201%20-%20GeneReviews%20AE%20-%20NCBI%20Bookshelf.html>.
46. Pulst SM. Spinocerebellar Ataxia Type 2 [Synonym: SCA2] [Stand: 09.11.2016]. Verfügbar unter: <file:///C:/Users/linda/Dropbox/Promotion/Papers/gelesen/Spinocerebellar%20Ataxia%20Type%202%20-%20GeneReviews%20AE%20-%20NCBI%20Bookshelf.html>.
47. Da Alves-Cruzeiro JMC, Mendonça L, Pereira de Almeida L, Nóbrega C. Motor Dysfunctions and Neuropathology in Mouse Models of Spinocerebellar Ataxia Type 2: A Comprehensive Review. *Front Neurosci* 2016; 10:572. doi: 10.3389/fnins.2016.00572.
48. Paulson H SV. Spinocerebellar Ataxia Type 3 [Synonyms: Machado-Joseph Disease, SCA3] [Stand: 09.11.2016]. Verfügbar unter: <file:///C:/Users/linda/Dropbox/Promotion/Papers/gelesen/Spinocerebellar%20Ataxia%20Type%203%20-%20GeneReviews%20AE%20-%20NCBI%20Bookshelf.html>.
49. Gomez CM. Spinocerebellar Ataxia Type 6 [Synonym: SCA 6] [Stand: 09.11.2016]. Verfügbar unter: <file:///C:/Users/linda/Dropbox/Promotion/Papers/gelesen/Spinocerebellar%20Ataxia%20Type%206%20-%20GeneReviews%20AE%20-%20NCBI%20Bookshelf.html>.
50. Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo S-H, Perlman S, Greenstein PE, Ying SH, Ashizawa T, Subramony SH, Schmahmann JD, Figueroa KP, Mizusawa H, Schöls L, Shaw JD, Dubinsky RM, Armstrong MJ, Gronseth GS, Sullivan KL. Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90(10):464–71. doi: 10.1212/WNL.0000000000005055.
51. Schmitz-Hübsch T, Du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang J-S, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T, Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006; 66(11):1717–20. doi: 10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92.
52. Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burciu RG, Celnik P, Claaßen J, Feil K, Kalla R, Miyai I, Nachbauer W, Schöls L, Strupp M, Synofzik M, Teufel J, Timmann D. Consensus paper: management of degenerative cerebellar disorders. *Cerebellum* 2014; 13(2):248–68. doi: 10.1007/s12311-013-0531-6.

53. Leigh RJ, Zee DS. The neurology of eye movements: Text and DVD. 4. ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 2006. (Contemporary neurology series; Bd. 70). Verfügbar unter: <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0637/2005022301-d.html>.
54. Gegenfurtner KR. The Interaction Between Vision and Eye Movements †. *Perception* 2016; 45(12):1333–57. doi: 10.1177/0301006616657097.
55. Federighi P, Cevenini G, Dotti MT, Rosini F, Pretegianni E, Federico A, Rufa A. Differences in saccade dynamics between spinocerebellar ataxia 2 and late-onset cerebellar ataxias. *Brain* 2011; 134(Pt 3):879–91. doi: 10.1093/brain/awr009.
56. Jensen K, Beylergil SB, Shaikh AG. Slow saccades in cerebellar disease. *Cerebellum Ataxias* 2019; 6:1. doi: 10.1186/s40673-018-0095-9.
57. Terao Y, Fukuda H, Hikosaka O. What do eye movements tell us about patients with neurological disorders? - An introduction to saccade recording in the clinical setting. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017; 93(10):772–801. doi: 10.2183/pjab.93.049.
58. Rufa A, Federighi P. Fast versus slow: different saccadic behavior in cerebellar ataxias. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1233:148–54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06126.x.
59. Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L, Seigfried C, Canales-Ochoa N, Auburger G, Medrano-Montero J, Sánchez-Cruz G, Aguilera-Rodríguez R, Laffita-Mesa J, Vázquez-Mojena Y, Verdecia-Ramirez M, Motta M, Quevedo-Batista Y. Saccadic latency is prolonged in Spinocerebellar Ataxia type 2 and correlates with the frontal-executive dysfunctions. *J Neurol Sci* 2011; 306(1-2):103–7. doi: 10.1016/j.jns.2011.03.033.
60. Rivaud-Pechoux S, Dürr A, Gaymard B, Cancel G, Ploner CJ, Agid Y, Brice A, Pierrot-Deseilligny C. Eye movement abnormalities correlate with genotype in autosomal dominant cerebellar ataxia type I. *Ann Neurol* 1998; 43(3):297–302. doi: 10.1002/ana.410430306.
61. Geiner S, Horn A, Wadia NH, Sakai H, Büttner-Ennever JA. The neuroanatomical basis of slow saccades in spinocerebellar ataxia type 2 (Wadia-subtype). *Prog Brain Res* 2008; 171:575–81. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00683-3.
62. Moscovich M, Okun MS, Favilla C, Figueroa KP, Pulst SM, Perlman S, Wilmot G, Gomez C, Schmahmann J, Paulson H, Shakkottai V, Ying S, Zesiewicz T, Kuo SH, Mazzoni P, Bushara K, Xia G, Ashizawa T, Subramony SH. Clinical evaluation of eye movements in spinocerebellar ataxias: a prospective multicenter study. *J Neuroophthalmol* 2015; 35(1):16–21. doi: 10.1097/WNO.000000000000167.
63. Alexandre MF, Rivaud-Péchéoux S, Challe G, Durr A, Gaymard B. Functional consequences of oculomotor disorders in hereditary cerebellar ataxias. *Cerebellum* 2013; 12(3):396–405. doi: 10.1007/s12311-012-0433-z.
64. Bürk K, Fetter M, Skalej M, Laccone F, Stevanin G, Dichgans J, Klockgether T. Saccade velocity in idiopathic and autosomal dominant cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(6):662–4. doi: 10.1136/jnnp.62.6.662.
65. Velázquez-Pérez L, Seifried C, Santos-Falcón N, Abele M, Ziemann U, Almaguer LE, Martínez-Góngora E, Sánchez-Cruz G, Canales N, Pérez-González R, Velázquez-Manresa M, Viebahn B, Stuckrad-Barre S von, Fetter M, Klockgether T, Auburger G. Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol* 2004; 56(3):444–7. doi: 10.1002/ana.20220.

66. Termsarasab P, Thammongkolchai T, Rucker JC, Frucht SJ. The diagnostic value of saccades in movement disorder patients: a practical guide and review. *J Clin Mov Disord* 2015; 2:14. doi: 10.1186/s40734-015-0025-4.
67. Kim JS, Kim JS, Youn J, Seo D-W, Jeong Y, Kang J-H, Park JH, Cho JW. Ocular motor characteristics of different subtypes of spinocerebellar ataxia: distinguishing features. *Mov Disord* 2013; 28(9):1271–7. doi: 10.1002/mds.25464.
68. Takeichi N, Fukushima K, Sasaki H, Yabe I, Tashiro K, Inuyama Y. Dissociation of smooth pursuit and vestibulo-ocular reflex cancellation in SCA-6. *Neurology* 2000; 54(4):860–6. doi: 10.1212/wnl.54.4.860.
69. Höh AE, Beisse C. Okulomotorik und multiple Sklerose. *Ophthalmologie* 2014; 111(8):727–32. doi: 10.1007/s00347-013-2985-9.
70. Cruysberg JRM. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2005; 4(4):209. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70029-6.
71. Kalla R, Teufel J, Feil K, Muth C, Strupp M. Update on the pharmacotherapy of cerebellar and central vestibular disorders. *J Neurol* 2016; 263 Suppl 1:S24-9. doi: 10.1007/s00415-015-7987-x.
72. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD005029. doi: 10.1002/14651858.CD005029.pub2.
73. Prof. Dr. Thomas Klockgether. Ataxien des Erwachsenenalters: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [S1-Leitlinie]; 2018. Verfügbar unter: https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030031_LL_Ataxien_des_Erwachsenenalters_2018.pdf.
74. Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, Leonardi L, Piccolo F, Spadaro M, Frontali M, Ferraldeschi M, Vulpiani MC, Ponzelli F, Salvetti M, Orzi F, Petrucci A, Vanacore N, Casali C, Ristori G. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2015; 14(10):985–91. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00201-X.
75. Ristori G, Romano S, Visconti A, Cannoni S, Spadaro M, Frontali M, Pontieri FE, Vanacore N, Salvetti M. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Neurology* 2010; 74(10):839–45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d31e23.
76. Strupp M, Kremmyda O, Brandt T. Pharmacotherapy of vestibular disorders and nystagmus. *Semin Neurol* 2013; 33(3):286–96. doi: 10.1055/s-0033-1354594.
77. Kalla R, Glasauer S, Schautzer F, Lehnen N, Büttner U, Strupp M, Brandt T. 4-aminopyridine improves downbeat nystagmus, smooth pursuit, and VOR gain. *Neurology* 2004; 62(7):1228–9. doi: 10.1212/01.wnl.0000118287.68294.e5.
78. Alviña K, Khodakhah K. The therapeutic mode of action of 4-aminopyridine in cerebellar ataxia. *J Neurosci* 2010; 30(21):7258–68. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3582-09.2010.
79. Dietrich M, Hartung H-P, Albrecht P. Neuroprotective Properties of 4-Aminopyridine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8(3). doi: 10.1212/NXI.0000000000000976.
80. Tsunemi T, Ishikawa K, Tsukui K, Sumi T, Kitamura K, Mizusawa H. The effect of 3,4-diaminopyridine on the patients with hereditary pure cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 2010; 292(1-2):81–4. doi: 10.1016/j.jns.2010.01.021.
81. Claassen J, Spiegel R, Kalla R, Faldon M, Kennard C, Danchaivijitr C, Bardins S, Rettinger N, Schneider E, Brandt T, Jahn K, Teufel J, Strupp M, Bronstein A. A randomised double-

- blind, cross-over trial of 4-aminopyridine for downbeat nystagmus--effects on slowphase eye velocity, postural stability, locomotion and symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(12):1392–9. doi: 10.1136/jnnp-2012-304736.
82. Strupp M, Schüler O, Krafczyk S, Jahn K, Schautzer F, Büttner U, Brandt T. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61(2):165–70. doi: 10.1212/01.wnl.0000078893.41040.56.
 83. Schniepp R, Strupp M, Wuehr M, Jahn K, Dieterich M, Brandt T, Feil K. Acetyl-DL-leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia-a case series. *Cerebellum Ataxias* 2016; 3:8. doi: 10.1186/s40673-016-0046-2.
 84. Strupp M, Teufel J, Habs M, Feuerecker R, Muth C, van de Warrenburg BP, Klopstock T, Feil K. Effects of acetyl-DL-leucine in patients with cerebellar ataxia: a case series. *J Neurol* 2013; 260(10):2556–61. doi: 10.1007/s00415-013-7016-x.
 85. Feil K, Adrion C, Teufel J, Bösch S, Claassen J, Giordano I, Hengel H, Jacobi H, Klockgether T, Klopstock T, Nachbauer W, Schöls L, Stendel C, Uslar E, van de Warrenburg B, Berger I, Naumann I, Bayer O, Müller H-H, Mansmann U, Strupp M. Effects of acetyl-DL-leucine on cerebellar ataxia (ALCAT trial): study protocol for a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover phase III trial. *BMC Neurol* 2017; 17(1):7. doi: 10.1186/s12883-016-0786-x.
 86. Yabe I, Sasaki H, Yamashita I, Takei A, Tashiro K. Clinical trial of acetazolamide in SCA6, with assessment using the Ataxia Rating Scale and body stabilometry. *Acta Neurol Scand* 2001; 104(1):44–7. doi: 10.1034/j.1600-0404.2001.00299.x.
 87. Trouillas P, Brudon F, Adeleine P. Improvement of cerebellar ataxia with levorotatory form of 5-hydroxytryptophan. A double-blind study with quantified data processing. *Arch Neurol* 1988; 45(11):1217–22. doi: 10.1001/archneur.1988.00520350055016.
 88. Assadi M, Campellone JV, Janson CG, Veloski JJ, Schwartzman RJ, Leone P. Treatment of spinocerebellar ataxia with buspirone. *J Neurol Sci* 2007; 260(1-2):143–6. doi: 10.1016/j.jns.2007.04.019.
 89. Botez MI, Botez-Marquard T, Elie R, Pedraza OL, Goyette K, Lalonde R. Amantadine hydrochloride treatment in hereditary degenerative ataxias: a double blind study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61(3):259–64. doi: 10.1136/jnnp.61.3.259.
 90. Serra A, Liao K, Martinez-Conde S, Optican LM, Leigh RJ. Suppression of saccadic intrusions in hereditary ataxia by memantine. *Neurology* 2008; 70(10):810–2. doi: 10.1212/01.wnl.0000286952.01476.eb.
 91. Sarva H, Shanker VL. Treatment Options in Degenerative Cerebellar Ataxia: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract* 2014; 1(4):291–8. doi: 10.1002/mdc3.12057.
 92. Bushart DD, Murphy GG, Shakkottai VG. Precision medicine in spinocerebellar ataxias: treatment based on common mechanisms of disease. *Ann Transl Med* 2016; 4(2):25. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2016.01.06.
 93. Braga Neto P, Pedroso JL, Kuo S-H, Marcondes Junior CF, Teive HAG, Barsottini OGP. Current concepts in the treatment of hereditary ataxias. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74(3):244–52. doi: 10.1590/0004-282X20160038.
 94. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, Dobyns WB, Subramony SH, Zoghbi HY, Lee CC. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6)

- associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997; 15(1):62–9. doi: 10.1038/ng0197-62.
95. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen G-JB, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR. Familial Hemiplegic Migraine and Episodic Ataxia Type-2 Are Caused by Mutations in the Ca²⁺ Channel Gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87(3):543–52. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81373-2.
 96. Vig PJS, Hearst SM, Shao Q, Lopez ME. Knockdown of acid-sensing ion channel 1a (ASIC1a) suppresses disease phenotype in SCA1 mouse model. *Cerebellum* 2014; 13(4):479–90. doi: 10.1007/s12311-014-0563-6.
 97. Liu J, Tang T-S, Tu H, Nelson O, Herndon E, Huynh DP, Pulst SM, Bezprozvanny I. Deranged calcium signaling and neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurosci* 2009; 29(29):9148–62. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0660-09.2009.
 98. Taylor CP, Gee NS, Su T-Z, Kocsis JD, Welty DF, Brown JP, Dooley DJ, Boden P, Singh L. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Research* 1998; 29(3):233–49. doi: 10.1016/S0920-1211(97)00084-3.
 99. Averbuch-Heller L, Tusa RJ, Fuhry L, Rottach KG, Ganser GL, Heide W, Büttner U, Leigh RJ. A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 1997; 41(6):818–25. doi: 10.1002/ana.410410620.
 100. Rote Liste Service GmbH. Fachinformation Neurontin® 100/300/400mg Hartkapseln; 2020 Mai 2020.
 101. Massella A, Gusciglio M, D'Intino G, Sivilia S, Ferraro L, Calzà L, Giardino L. Gabapentin treatment improves motor coordination in a mice model of progressive ataxia. *Brain Res* 2009; 1301:135–42. doi: 10.1016/j.brainres.2009.09.004.
 102. Starck M, Albrecht H, Pöllmann W, Dieterich M, Straube A. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. *J Neurol* 2010; 257(3):322–7. doi: 10.1007/s00415-009-5309-x.
 103. McLean R, Proudlock F, Thomas S, Degg C, Gottlob I. Congenital nystagmus: randomized, controlled, double-masked trial of memantine/gabapentin. *Ann Neurol* 2007; 61(2):130–8. doi: 10.1002/ana.21065.
 104. Thurtell MJ, Leigh RJ. Therapy for nystagmus. *J Neuroophthalmol* 2010; 30(4):361–71. doi: 10.1097/WNO.0b013e3181e7518f.
 105. Bandini F, Castello E, Mazzella L, Mancardi GL, Solaro C. Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: How valid is the GABAergic hypothesis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(1):107–10. doi: 10.1136/jnnp.71.1.107.
 106. Finke C, Pech LM, Sömmer C, Schlichting J, Stricker S, Endres M, Ostendorf F, Ploner CJ, Brandt AU, Paul F. Dynamics of saccade parameters in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 2012; 259(12):2656–63. doi: 10.1007/s00415-012-6565-8.
 107. Reilly JL, Lencer R, Bishop JR, Keedy S, Sweeney JA. Pharmacological treatment effects on eye movement control. *Brain Cogn* 2008; 68(3):415–35. doi: 10.1016/j.bandc.2008.08.026.
 108. Noachtar S, Maydell B von, Fuhry L, Büttner U. Gabapentin and carbamazepine affect eye movements and posture control differently: A placebo-controlled investigation of acute CNS

- side effects in healthy volunteers. *Epilepsy Research* 1998; 31(1):47–57. doi: 10.1016/s0920-1211(98)00015-1.
109. Steinhoff BJ, Herrendorf G, Bittermann H-J, Kurth C. Isolated ataxia as an idiosyncratic side-effect under gabapentin. *Seizure* 1997; 6(6):503–4. doi: 10.1016/s1059-1311(97)80029-5.
110. Thurtell MJ, Joshi AC, Leone AC, Tomsak RL, Kosmorsky GS, Stahl JS, Leigh RJ. Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 2010; 67(5):676–80. doi: 10.1002/ana.21991.
111. Busettini C, Frölich MA. Effects of mild to moderate sedation on saccadic eye movements. *Behav Brain Res* 2014; 272:286–302. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.012.
112. Gazulla J, Errea JM, Benavente I, Tordesillas CJ. Treatment of ataxia in cortical cerebellar atrophy with the GABAergic drug gabapentin. A preliminary study. *Eur Neurol* 2004; 52(1):7–11. doi: 10.1159/000079252.
113. Pieh C, Gottlob I. Nystagmus im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2010; 158(7):653–60. doi: 10.1007/s00112-009-2097-4.
114. Nakamura K, Yoshida K, Miyazaki D, Morita H, Ikeda S. Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6): clinical pilot trial with gabapentin. *J Neurol Sci* 2009; 278(1-2):107–11. doi: 10.1016/j.jns.2008.12.017.
115. Kuroda H, Ogawa N, Yamawaki Y, Nukina I, Ofuji T, Yamamoto M, Otsuki S. Cerebrospinal fluid GABA levels in various neurological and psychiatric diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45(3):257–60. doi: 10.1136/jnnp.45.3.257.
116. Parr T, Friston KJ. The computational pharmacology of oculomotion. *Psychopharmacology (Berl)* 2019; 236(8):2473–84. doi: 10.1007/s00213-019-05240-0.
117. Hikosaka O, Wurtz RH. Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in monkey superior colliculus. *J Neurophysiol* 1985; 53(1):266–91. doi: 10.1152/jn.1985.53.1.266.
118. Ettinger U, Meyhöfer I, Mehta MA, Kumari V, Corr PJ, Williams SC, Perkins AM. Effects of lorazepam on saccadic eye movements: the role of sex, task characteristics and baseline traits. *J Psychopharmacol* 2018; 32(6):678–90. doi: 10.1177/0269881118772450.
119. Nij Bijvank JA, Petzold A, Balk LJ, Tan HS, Uitdehaag BMJ, Theodorou M, van Rijn LJ. A standardized protocol for quantification of saccadic eye movements: DEMoNS. *PLoS One* 2018; 13(7):e0200695. doi: 10.1371/journal.pone.0200695.
120. Flipse J, Straathof C, van der Steen J, van Leeuwen A, van Doorn P, van der Meché F, Collewijn H. Binocular saccadic eye movements in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997; 148(1):53–65. doi: 10.1016/s0022-510x(96)05330-0.
121. Kimura Y, Kato I, Watanabe Y, Mizukoshi K. Modification of saccade by various central nervous system dysfunctions. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 374:755–63. doi: 10.1111/j.1749-6632.1981.tb30916.x.
122. Mastaglia F, Black J, Collins D. SACCADIC VELOCITIES IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Lancet* 1976; 308(7999):1359. doi: 10.1016/s0140-6736(76)92012-2.
123. Moroso A, Ruet A, Deloire M, Lamargue-Hamel D, Cubizolle S, Charré-Morin J, Saubusse A, Brochet B. Cerebellar Assessment in Early Multiple Sclerosis. *Cerebellum* 2017; 16(2):607–11. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815857/>.

124. McDowell JE, Dyckman KA, Austin BP, Clementz BA. Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn* 2008; 68(3):255–70. doi: 10.1016/j.bandc.2008.08.016.
125. Schmahmann JD, Gardner R, MacMore J, Vangel MG. Development of a brief ataxia rating scale (BARS) based on a modified form of the ICARS. *Mov Disord* 2009; 24(12):1820–8. doi: 10.1002/mds.22681.
126. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology* 2020; 168:107966. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.107966.
127. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Research* 2007; 73(2):137–50. doi: 10.1016/j.eplesyres.2006.09.008.
128. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother* 2016; 16(11):1263–77. doi: 10.1080/14737175.2016.1202764.
129. Heblich F, van Tran Minh A, Hendrich J, Watschinger K, Dolphin AC. Time course and specificity of the pharmacological disruption of the trafficking of voltage-gated calcium channels by gabapentin. *Channels (Austin)* 2008; 2(1):4–9. doi: 10.4161/chan.2.1.6045.
130. Hendrich J, van Minh AT, Heblich F, Nieto-Rostro M, Watschinger K, Striessnig J, Wratten J, Davies A, Dolphin AC. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the alpha2delta ligand gabapentin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(9):3628–33. doi: 10.1073/pnas.0708930105.
131. Pulst SM. Degenerative ataxias, from genes to therapies: The 2015 Cotzias Lecture. *Neurology* 2016; 86(24):2284–90. doi: 10.1212/WNL.0000000000002777.
132. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008; 22(1):27–47. doi: 10.2165/00023210-200822010-00003.
133. Hourez R, Servais L, Orduz D, Gall D, Millard I, Kerchove d'Exaerde A de, Cheron G, Orr HT, Pandolfo M, Schiffmann SN. Aminopyridines correct early dysfunction and delay neurodegeneration in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1. *J Neurosci* 2011; 31(33):11795–807. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0905-11.2011.
134. Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 2008; 17(5):405–21. doi: 10.1016/j.seizure.2007.12.003.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Linda Burmeister, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „GABATAX: Eine doppelblind-randomisierte Studie zur Überprüfung der Wirkung von Gabapentin auf Ataxien im Rahmen degenerativer und entzündlicher Erkrankungen/ GABATAX: a double-blind randomized trial examining the effect of Gabapentin on degenerative and inflammatory ataxic disorders“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich bin dankbar dafür, meine Familie an meiner Seite zu haben, mit allen Menschen, die ich inzwischen dazu zähle. Sie inspirieren mich und treiben mich an, mit ihnen schaffe ich alles und habe stets das Gute vor Augen.

Außerdem dankbar bin ich für meine Kolleg*innen und meine Patient*innen, die der Grund dafür sind, dass ich unglaublich gern Neurologin bin.